

**SERUMPROTEINVERÄNDERUNGEN BEI
CHRONISCH-URÄMISCHEN PATIENTEN
UND NACH NIERENTRANSPLANTATION**

Klaus Dietrich Schneemilch

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. SCHWIEGK

SERUMPROTEINVERÄNDERUNGEN BEI CHRONISCH-URÄMISCHEN
PATIENTEN UND NACH NIERENTRANSPLANTATION



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Klaus Dietrich Schneemilch

aus Hirschberg

München 1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. H. H. Edel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Schwiegk

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.1.1973



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG</u>	1
2. <u>METHODEN</u>	3
2.1. GESAMTEIWEISS	3
2.2. CELLULOSE-ACETAT-FOLIEN (CAF)-ELEKTROPHORESE	3
2.3. IMMUNELEKTROPHORESE	3
2.4. QUANTITATIVE IMMUNOLOGISCHE SERUMPROTEINBESTIMMUNG (EINFACHER RADIALER IMMUNODIFFUSIONSTEST NACH MANCINI)	4
2.4.1. Beschickung der Platten	4
2.4.2. Konzentrationsbereiche	4
2.4.3. Prinzip der Methode und Auswertung	5
2.5. RADIO-IMMUNO-TEST (PHADEBAS IgE-TEST) ZUR QUANTITATIVEN BESTIMMUNG VON IgE	7
2.5.1. Prinzip der Methode	7
2.5.2. Durchführung	8
2.5.3. Auswertung	9
2.6. DOPPELDIFFUSIONSTEST	10
2.7. PRAEPARATIVE ELEKTROPHORESE MIT KARTONPAPIER ALS TRAEGERMATERIAL	10
2.8. SÄULENCHROMATOGRAPHIE	11
2.9. SEDIMENTATIONSANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN	11
2.10. IMMUNSEREN	11
2.11. STATISTISCHE BERECHNUNGEN	12
3. <u>KRANKENGUT</u>	13
4. <u>ERGEBNISSE</u>	13
4.1. NORMALWERTE	13
4.2. SERUMPROTEINBESTIMMUNGEN BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER URÄMIE UNTER BEHANDLUNG MIT HAEMODIALYSE	19
4.3. SERUMPROTEINVERÄNDERUNGEN NACH NIERENTRANSPLANTATION	27
4.3.1. Untersuchungsgut und Therapie (Übersicht)	27
4.3.2. Einzeldarstellungen	28

4.3.3.	Zusammenfassende Darstellung der Veränderungen der Serumproteine nach Nierentransplantation	62
4.3.4.	Serumproteinveränderungen nach Transplantatektomie	67
4.3.5.	Veränderungen der Serumproteine bei Abstoßungsreaktionen	68
4.4.	BEHANDLUNG MIT PFERDE-ANTILYMPHOCYTENGLOBULIN (ALG) BEI NIERENTRANSPLANTIERTEN	69
4.4.1.	Klinische Unverträglichkeitsreaktionen	69
4.4.2.	Nachweis und Identifizierung präzipitierender Antikörper gegen Pferdeserumproteine	72
5.	<u>DISKUSSION</u>	82
6.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	93
7.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	95

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Trotz zahlreicher Mitteilungen über quantitative Veränderungen von Serumproteinen, insbesondere Immunglobulinen, bei verschiedenen Erkrankungen einerseits und der Vielzahl von Publikationen über Nierentransplantationen andererseits, liegen zur Zeit nur wenige, teils sich widersprechende Angaben über das Verhalten der Immunglobuline und anderer Serumproteine bei chronisch-urämischen Patienten und ihrer Veränderungen in der Post-Transplantationsphase bzw. bei Abstoßungskrisen vor (56, 81, 90).

Für die Feststellung einer Abstoßungsreaktion nach einer allogenen Nierentransplantation beim Menschen wurden bislang neben den histologischen Untersuchungen des biopsisch gewonnenen Materials verschiedene andere Kriterien, wie Abfall der Kreatininclearance, Anstieg des Serumkreatinins und anderer harnpflichtiger Substanzen, lokale Befunde, Abfall der Urin-Natrium-Konzentration und vermehrtes Auftreten von Fibrinabbauprodukten herangezogen. Außer den Befunden von ZÜHLKE, LEVINE und WEEKE, welche die Veränderungen der Serumimmunglobuline und des Komplements bei Nierentransplantierten Patienten untersuchten, liegen keine eingehenden Studien über die Konzentrationsänderungen der Serumproteine einschließlich der Immunglobuline während der Abstoßungskrise vor (56, 81, 82, 90).

Ziel der Untersuchungen war es, im wesentlichen festzustellen:

1. Welche Serumproteine sind bei chronisch-urämischen Patienten ohne Proteinurie signifikant gegenüber der Norm verändert?
2. Bestehen zwischen nephrektomierten und nicht-nephrektomierten urämischen Patienten bezüglich der untersuchten Serumproteine erkennbare Unterschiede?
3. Wie verhalten sich die Serumproteine einschließlich der Immunglobuline und des Komplements in der Post-Transplantationsphase, besonders hinsichtlich der immunsuppressiven Behandlung einschließlich Anti-Lymphocyten-Globulin?
4. Bestehen während akuter Abstoßungskrisen charakteristische Veränderungen?

gen der Serumproteine, welche diagnostisch verwertbar sind?

5. Wie oft treten bei Anwendung von Anti-Lymphocyten-Globulin Unverträglichkeitsreaktionen bzw. präzipitierende Antikörper gegen das injizierte Fremdeiweiß auf und welcher Gruppe von Immunglobulinen gehören diese präzipitierenden Antikörper an?

2. METHODEN

2.1. GESAMTEIWEISS

Das Gesamteiweiß wurde nach der Biuretmethode nach WEICHSELBAUM (83) bestimmt. Als Kontrollserum wurde Moni-trol II^{*}, ein aus Humanblut hergestelltes lyophilisiertes Serum verwendet. Mit Hilfe eines Computerprogramms, das für dieses Verfahren ausgearbeitet wurde, konnte man aus den Extinktionswerten unter Berücksichtigung der Moni-trol II-Werte die Gesamteiweißkonzentration bestimmen.

2.2. CELLULOSE-ACETAT-FOLIEN (CAF)-ELEKTROPHORESE

Die Elektrophoresen wurden auf Cellulose-Acetat-Folien in der Boskamp Mikrophor-Kammer als Mikroverfahren (65) durchgeführt. Die elektrophoretische Trennung erfolgte bei einer konstanten Spannung von 220 Volt und einer Laufzeit von 26 min.. Die Auswertung der Folien erfolgte im Extinktions-Integralschreiber 3 der Firma ZEISS.

2.3. IMMUNELEKTROPHORESE

Die immunoelektrophoretischen Untersuchungen wurden nach der Methode von GRABAR und WILLIAMS (27, 28, 29) in der Modifikation von SCHEIDEGGER (73) als Mikroverfahren durchgeführt. Es wurde die Immunelektrophorese-Ausrüstung der Firma GELMAN verwendet. Eine 2 %ige gepufferte Agarlösung wurde 30 min. im Wasserbad erhitzt. Jeweils 10 ml dieser Lösung wurden auf jede der 6 Rahmensektionen verteilt, die je 3 vorher entfettete und gekennzeichnete Objektträger hielten. Die elektrophoretische Trennung erfolgte bei 350 Volt und 45 mA in 90 min. unter Verwendung von Na-Veronal/Na-Acetat-Puffer in einer Ionenstärke von 0,05 μ , pH 8,6.

Bei der nach OSSERMAN modifizierten Immunelektrophorese (66) wurden nach der elektrophoretischen Serumentrennung zwei Rillen parallel zur Wanderungs-

* Fa. DADE Division, American Hospital Supply Corporation, Miami

richtung ausgehoben.

Die Diffusionsdauer betrug bei beiden Verfahren 12 - 18 Stunden in der feuchten Kammer.

2.4. QUANTITATIVE IMMUNOLOGISCHE SERUMPROTEINBESTIMMUNG (EINFACHER RADIALER IMMUNODIFFUSIONSTEST NACH MANCINI)

Die quantitative Bestimmung der Serumproteine wurde nach der Methode von MANCINI (58, 59) et al. in der Modifikation von AUGENER (4) durchgeführt. Verwendet wurden die handelsüblichen antikörperhaltigen PARTIGEN-Platten der Firma BEHRINGWERKE. Folgende Serumproteine wurden bestimmt: IgA, IgG, IgM, β_{1A} -Globulin, α_2 -Haptoglobin, α_2 -Makroglobulin, Coeruloplasmin und Transferrin. Die Albumin-Konzentration wurde aus elektrophoretisch bestimmten Relativprozenten und Gesamteiweißgehalt ermittelt.

2.4.1. Beschickung der Platten

Zum Ansatz wurden in die 12 zylinderförmigen Antigenbehälter der PARTIGEN-Platten mittels einer HAMILTON-Mikroliterspritze genau 2 Mikroliter einer Standardlösung (Loch 1 - 4) zur Herstellung einer Regressionsgeraden bzw. der zu untersuchenden Serumproben (Loch 5 - 12) eingefüllt. Dabei war die Menge der Antigenlösung genau einzuhalten, da unterschiedliche Mengen abweichende Werte ergaben. Nach dem Füllen der Antigen-Reservoirs wurden die Platten in einer feuchten Kammer auf ebener Unterlage bei Zimmertemperatur aufbewahrt und nach einer Diffusionszeit von 48 Stunden zur Präzipitatsmessung herangezogen.

2.4.2. Konzentrationsbereiche

Folgende Meßbereiche zur Serumproteinbestimmung erwiesen sich als geeignet:

IgA:	11,5 - 38,3 mg % (1:10, 1:8, 1:5, 1:3)
IgG:	12,9 - 32,3 mg % (1:50, 1:40, 1:30, 1:20)
IgM:	7,5 - 30 mg % (1:8, 1:6, 1:4, 1:2)
β_{1A} -Globulin:	9,2 - 55 mg % (1:6, 1:4, 1:2, 1:1)
α_2 -Makroglobulin:	15,6 - 62,5 mg % (1:8, 1:6, 1:4, 1:2)
α_2 -Haptoglobin:	12,5 - 50 mg % (1:8, 1:6, 1:4, 1:2)
Coeruloplasmin:	3 - 12 mg % (1:4, 1:3, 1:2, 1:1)
Transferrin:	15 - 37 mg % (1:10, 1:8, 1:6, 1:4)

In Klammern sind die Verdünnungen des verwendeten stabilisierten Standard-Humanserums der Firma BEHRINGWERKE angegeben, die zur Bestimmung der entsprechenden Bezugsgeraden in die ersten 4 Antigenlöcher eingefüllt wurden. Die Verdünnungen der zu untersuchenden Patientenserum wurden stets so gewählt, daß die angegebenen Konzentrationen eingehalten wurden. Als Anhaltspunkte dienten vor allem die CAF- und immunoelektrophoretischen Befunde der Patientenserum.

2.4.3. Prinzip der Methode und Auswertung

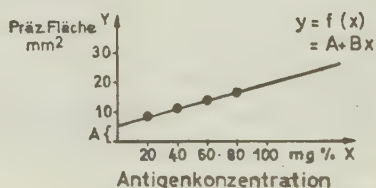
Bei der einfachen radialen Immunodiffusionsmethode diffundieren die Antigenmoleküle radial von einem runden Startloch aus in eine mit homologem spezifischem Antiserum vermischte Agarergelschicht, wobei sie einen mit der Zeit konzentrisch wachsenden Präzipitatzylinder bilden, dessen äußere Begrenzung der besonders gut sichtbare Präzipitatsleitring darstellt. Dieser wächst konzentrisch, bis alles diffundierende Antigen vom homologen Antikörper gebunden ist.

Nach der Auswertemodifikation von MANCINI, die auch für die verwendeten PARTIGEN-Platten empfohlen wird, steht die nach vollständig beendeter Diffusion erreichte terminale Präzipitatsfläche in direkter linearer Beziehung zur vorgegebenen Antigenmenge: $y = f(x) = A + Bx$ (Abb. 1). Die graphische Darstellung dieser Funktionsgleichung ist eine Gerade mit der Steigung B und dem Ordinatenabschnitt A. Wie MANCINI zeigen konnte, nimmt die Steigung B mit wachsender Antikörperkonzentration im Agarergel ab, wäh-

rend der Ordinatenabschnitt A der Größe des Antigenreservoirs und dem Volumen des Antigenlösungsmittels direkt proportional ist. Bei der Ermittlung der Eichgeraden nach dem graphischen Verfahren geht man so vor, daß man die zugehörigen Wertepaare - Präzipitatsflächenwert oder Quadrat des Durchmessers mit zugehöriger Standardkonzentration - auf linearem Millimeterpapier aufträgt. Anschließend legt man durch die erhaltenen Standardpunkte "von Auge" eine angepaßte Gerade. An dieser Bezugsgeraden werden dann die Konzentrationen der untersuchten Serumproben innerhalb der niedrigsten und höchsten Standardpunkte abgelesen.

Abbildung 1:

Ermittlung der Eichgeraden bei der einfachen radialen Immunodiffusionsmethode nach MANCINI

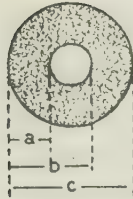


Die mehr oder weniger subjektive Anpassung an die Standardpunkte ließ sich nach dem in dieser Arbeit durchgeführten rechnerischen Verfahren durch Ermittlung einer linearen Regressionsgeraden besser durchführen. Zur weitgehenden Ausschaltung von Meßfehlern, die besonders durch unterschiedliche Durchmesser der Antigenreservoirs zustande kommen können, wurde zur Aufstellung der Eichgeraden die terminale Präzipitationsfläche verwendet, die aus je 3 Meßwerten von zwei aufeinander senkrecht stehenden Durchmessern mit Hilfe eines mit einer Dunkelfeldeinrichtung versehenen ZEISS-Meßmikroskopes ermittelt wurde. Gemessen wurden folgende Strecken: Abstand des Präzipitatringes vom äußeren Umfang des Antigenreservoirs (a), Abstand a plus Durchmesser des Antigenreservoirs (b) und der Durchmesser des Präzipitatskreises (c) (Abb. 2).

Jeweils zwei Flächenwerte wurden berechnet, gemittelt und mit den zugehörigen Standardkonzentrationswerten zur Berechnung der Regressionsgeraden verwendet. Die Höhe des Korrelationskoeffizienten r, der einen Wert von 0,98 oder mehr betragen sollte, wurde als Maß der Genauigkeit, mit der die

Abbildung 2:

Meßgrößen der terminalen
Präzipitationsfläche



$$F = \pi r^2 = \frac{\pi}{4} d^2$$

zur Auswertung verwendeten Standardpunkte um die Regressionsgerade streuen, beurteilt. Die Abweichung vom erwarteten Konzentrationswert war desto geringer, je größer der Wert des Korrelationskoeffizienten war. Außerdem wurde nachgewiesen, daß die Streuungen um den Mittelwert mit zunehmender Verdünnung anstiegen. Für jede PARTIGEN-Platte wurde eine eigene Eichgerade ermittelt. Mit Hilfe eines für dieses Verfahren für den Tisch-Computer OLIVETTI P 101 ausgearbeiteten Rechenprogramms (51, 52) wurden die gesuchten mg %-Werte der Patientenserum ohne jede graphische Darstellung und zeichnerische Interpolation auf der Bezugsgeraden errechnet.

2.5. RADIO-IMMUNO-TEST (PHADEBAS IgE-TEST) ZUR QUANTITATIVEN BESTIMMUNG VON IgE

2.5.1. Prinzip der Methode

Bei den IgE-Globulinen handelt es sich um "Reagine", d. h. um hitzelabile hautsensibilisierende Antikörper, die für die anaphylaktische Überempfindlichkeit vom Soforttyp beim Menschen verantwortlich sind. Die Bezeichnung IgE gilt nach einer internationalen Übereinkunft seit einer WHO-Arbeitskonferenz über Immunglobuline (87) auf der Grundlage der ersten Arbeiten über hautsensibilisierende Antikörper vom IgE-Globulintyp von ISHIZAKA et al. (35, 36), sowie der mit diesen im wesentlichen übereinstimmenden und als IgND bezeichneten monoclonalen Myelomproteine von JOHANSSON und BENNICH (37, 38).

Im Prinzip konkurrieren im PHADEBAS-IgE-Radio-Immuno-Test J^{125} - markierte IgE-Moleküle mit unmarkiertem IgE - als Standard- oder Analysenlösung - um freie Bindungsstellen von an Sephadex-Partikeln kovalent gebun-

denen IgE-Antikörper-Molekülen. Die über Nacht bei Zimmertemperatur ausreichend inkubierte Suspension führt durch Zentrifugation mit wiederholter Waschung zu einer Trennung des Antigen-Antikörper-Sephadex-Komplexes von freien nicht gebundenen IgE-Molekülen. Die Verminderung der in dem abzentrifugierten Komplex enthaltenen meßbaren Aktivität gegenüber der Aktivität bei Vollsättigung mit ausschließlich markierten IgE-Molekülen stellt ein Maß für die Menge gebundener nicht markierter IgE-Moleküle dar und läßt sich anhand von bekannten Standard-IgE-Lösungen quantitativ exakt erfassen (Abb. 3).

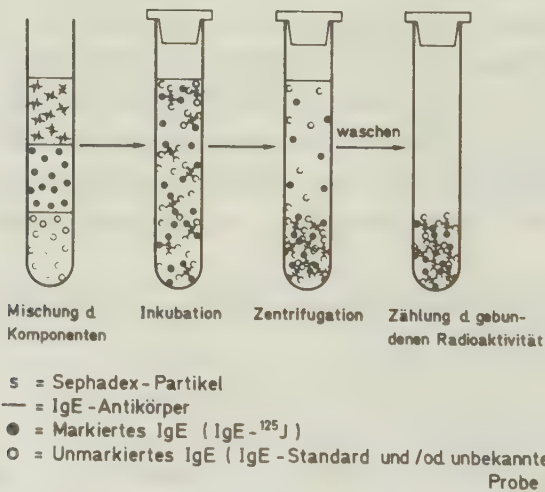


Abbildung 3: Prinzip des Phadebas-IgE-Radioimmunitests

Dieser Test ist hochempfindlich und erlaubt noch den Nachweis von 1 U/ml (1 Unit entspricht etwa 1 Nanogramm).

2.5.2. Durchführung

Zum Aufstellen einer Eichkurve wurden aus einer IgE-Stammlösung (400 U/ml) durch Verdünnen mit Puffer Eichlösungen hergestellt, die den Bereich von 1 - 400 U/ml überdeckten. Die zu untersuchenden Serumproben wurden mit Puffer auf das 10fache verdünnt. In die einzelnen Teströhrchen wurden jeweils

100 μ l der Eichlösungen bzw. der zu untersuchenden Serumproben einpipettiert. Jedem Teströhrchen wurden je 100 μ l einer IgE-¹²⁵J-Lösung und 1 ml einer aus Puffer und lyophilisiertem Sephadex-Anti-IgE-Komplex bereiteten Suspension zugesetzt. Die Röhrchen wurden über Nacht bei Zimmertemperatur geschüttelt, so daß die Partikel in Suspension blieben. Danach wurden sie bei 2000 g zweimal je 2 min. lang zentrifugiert. Der Überstand wurde bis auf eine Höhe von etwa 5 mm über dem Röhrchenboden abgesaugt. Das Immunosorbent der Teströhrchen wurde mit je 2 ml phys. NaCl-Lösung resuspendiert und bei 2000 g 2 min. lang zentrifugiert. Der Waschvorgang wurde insgesamt dreimal ausgeführt. Zur Ermittlung der eingesetzten totalen Radioaktivität wurde in 2 Teströhrchen nur je 100 μ l IgE-¹²⁵J-Lösung einpipettiert. Diese wurden nicht inkubiert, nicht zentrifugiert und nicht gewaschen. Die Radioaktivität aller Teströhrchen wurde mit einem Gammazähler gemessen. Zur Ermittlung des Nulleffektes wurde ein leeres Teströhrchen eingesetzt.

2.5.3. Auswertung

Bei der Auswertung kann man in einem graphischen Verfahren auf semilogarithmischem Papier auf der linearen Y-Achse die über die Zählraten berechneten Prozent der gebundenen Aktivität gegen den Logarithmus der Antigenkonzentration auf der logarithmisch unterteilten X-Achse auftragen und die Standardpunkte zu einer leicht S-förmig gebogenen Standardkurve vervollständigen. Eine Möglichkeit zur exakten Auswertung nach dem Prinzip der linearen Regressionsgeraden ergibt sich, wenn man die lineare Prozent-Aktivitäts-Y-Achse durch eine ebenfalls lineare Logit-Y-Achse ersetzt. In diesem Fall besteht nämlich eine lineare Beziehung zwischen dem Logit-Wert eines Prozent-Aktivitäts-Wertes und dem zugehörigen Logarithmus der Konzentration (Abb. 4).

Neben der zeichnerischen Darstellung wurde ein eigens angefertigtes Rechenprogramm für den OLIVETTI-Tischcomputer P 101 zur Auswertung der untersuchten Serumproben angewendet.

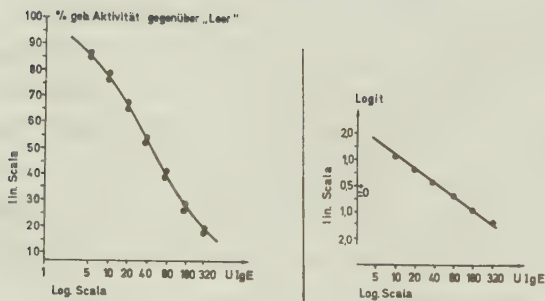


Abbildung 4: Auswertung des Phadebas-IgE-Radioimmunitests

2.6. DOPPELDIFFUSIONSTEST

Der Doppeldiffusionstest wurde in der von OUCHTERLONY beschriebenen Weise durchgeführt (67). Der Durchmesser des zentralen Reservoirs betrug 6 mm, der der peripheren Löcher 2 mm. Der Abstand der 6 peripheren Mittelpunkte vom zentralen Mittelpunkt betrug jeweils 7,5 mm.

2.7. PRÄPARATIVE ELEKTROPHORESE MIT KARTONPAPIER ALS TRÄGERMATERIAL

Die präparative Elektrophorese wurde nach der Methode von KNEDEL und SPERL (46) durchgeführt. Als Trägermaterial wurde Kartonpapier 866 MN (Fa. MACHEREY, NAGEL u. Co., Düren) in einer Größe von 30 x 8 cm verwendet. Die Auftragsmenge betrug 1 ml. Die Trennung erfolgte in einer Kunststoffkammer der Fa. BENDER u. HOBEIN, München, bei einer Spannung von 6 - 12 Volt/cm Kartonstreifen und einer Trennzeit von 14 Std.. Als Puffer wurde ein 1:1 mit Aqua dest. verdünnter Na-Veronal/Acetat-Puffer nach MICHAELIS verwendet. Nach dem elektrophoretischen Lauf wurden die einzelnen Zonen mittels des Abklatschverfahrens nach CONSDEN et al. (13) lokalisiert, ausgeschnitten und mit einer hydraulischen Presse bei einem Druck bis zu 20 to eluiert. Es konnte eine Ausbeute von 85 - 92 % erzielt

werden.

2.8. SÄULENCHROMATOGRAPHIE

Bei den Untersuchungen wurde eine kontinuierliche Gradientenelutionschromatographie mit einer Modifizierung des ursprünglich von SOBER et al. (68, 78) angegebenen Verfahrens durchgeführt (47, 48). Als Austauscher dienten Diäthylaminoäthyl-Cellulose (DEAE-Cellulose) mit einer nutzbaren Kapazität von 0,6 - 1,0 mAequ/g bei einem pH von 6 - 9 bzw. Diäthylaminoäthyl-Sephadex (DEAE-Sephadex) mit einer nutzbaren Kapazität von 3,0 - 4,0 mAequ/g. Als Ausgangspuffer diente bei DEAE-Cellulose ein 0,01 m Na-Phosphatpuffer pH 8,0, bei DEAE-Sephadex ein 0,05 Tris-HCl-Puffer pH 8,0, als Grenzpuffer bei DEAE-Cellulose ein 0,3 m Na-Phosphatpuffer pH 4,5 und bei DEAE-Sephadex ein 0,5 Tris-HCl-Puffer pH 4,5. Die Überwachung des Elutionsvorganges erfolgte mit einem UVICORD-Absorptionsphotometer (Fa. LKB-PRODUKTER, Stockholm), mit dem das durchfließende Eluat bei 253 nm gemessen wurde.

Die Einengung der Säulenfraktionen erfolgte durch Vakuumdialyse in Kolodiumhülsen gegen phys. NaCl-Lösung.

2.9. SEDIMENTATIONSANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN

Bei einer Eiweißkonzentration von etwa 1 g % wurden die Fraktionen in einer Ultrazentrifuge Modell E der Fa. BECKMANN-SPINCO mit 59 780 Upm bei 20 Grad C sedimentationsanalytisch untersucht. Die Aufnahmen wurden mit einem Phasenwinkel zwischen 60 - 80 Grad durchgeführt.

2.10. IMMUNSEREN

Als Antiseren wurden verwendet: Anti-Human-Serum vom Kaninchen, Anti-Immunglobulin (IgA + IgG + IgM)-Serum (H + L - Ketten) von der Ziege, Anti-IgA-Serum, Anti-IgG-Serum, Anti- α_2 -Makroglobulin-Serum, Anti-Pferdeserum, Anti-Pferde- α_2 -Makroglobulin und Anti-Pferde-IgG-Globulin jeweils vom Kaninchen sowie Anti-IgM-Serum vom Hammel.

Die polyvalenten und monovalenten Antiseren stammten von den BEHRING-WERKEN (Marburg/Lahn), von der Fa. HYLAND/TRAVENOL (München) und aus eigener Herstellung durch Immunisierung von Kaninchen. Dazu wurden einem Kaninchen in der 1. und 2. Woche 2 ml einer zu gleichen Teilen aus einer 0,5 %igen Antigen-Lösung in gepufferter NaCl-Lösung und aus Freund-schem Adjuvans bestehenden Suspension zur Immunisierung verabreicht und zwar 0,1 ml in die Fußsohle, der Rest i.m.. Nach 3 Wochen wurde eine neue Immunisierungslösung benötigt. Diese wurde hergestellt aus 10 mg Antigen in 2,5 ml gepufferter NaCl-Lösung unter tropfenweiser Zufuhr von 1,15 ml ln-Bikarbonatlösung und 2,5 ml einer 10 %igen Kaliumsulfatlösung. Dieses Gemisch wurde über Nacht bei 4⁰ C stehen gelassen und für 30 min. bei 3000 U/min zentrifugiert; das Präcipitat wurde schließlich in 4 ml gepufferter NaCl-Lösung resuspendiert. Diese Immunisierungslösung wurde dem Kaninchen 2mal wöchentlich in die Ohrvene injiziert und zwar in der 3. Woche 0,05 ml und 0,1 ml, in der 4. Woche 0,1 ml und 0,2 ml, in der 5. Woche 0,2 ml und 0,4 ml. Zwei Wochen nach der letzten Injektion wurde eine Probeentnahme des Kaninchenblutes immunoelektrophoretisch untersucht. Enthielt das Serum eine genügende Menge von Antikörpern gegen das zugeführte Antigen, so konnte das Tier entblutet werden. Andernfalls wurde bei laufender immunoelektrophoretischer Kontrolle versucht, durch weitere Immunisierung den Antikörper-Gehalt im Kaninchenblut zu erhöhen. Das gewonnene Antiserum wurde bei - 20⁰ C aufbewahrt.

2.11. STATISTISCHE BERECHNUNGEN

Sämtliche statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe eines Olivetti-Tisch-computers P 101 und zumeist mit eigenen Programmen durchgeführt.

Die Testung der Stichproben von Meßwerten (Konzentrationen) wurde bei Erfüllung der Voraussetzungen (Normalverteilung, zufällige Auswahl, Unabhängigkeit) mit dem t-Test unter Beachtung seiner Variationen, oder aber im U-Test nach WILCOXON, MANN und WHITNEY durchgeführt.

3. KRANKENGUT

Die 51 untersuchten Patienten stammten aus der I. Med. Klinik und der Chir. Klinik der Universität München, die zumeist in der Zeit von 1969 - 1971 stationär behandelt wurden.

Die Konzentrationen der Serumproteine IgA, IgG, IgM, α_2 -Haptoglobin, α_2 -Makroglobulin, β_{1A} -Globulin, Coeruloplasmin, Transferrin und Albumin wurden bei 39 azotämischen Patienten bestimmt bzw. ihre Veränderungen nach Nierentransplantation bei 17 Patienten ermittelt. Alle 280 Seren wurden weiterhin elektrophoretisch und immunoelektrophoretisch untersucht. Bei den übrigen 12 Patienten wurden nur Antikörper gegen ALG bestimmt; die Antikörper-Bestimmung gegen Pferdeserumproteine wurde bei allen Patienten, die mit ALG behandelt wurden, durchgeführt.

Alter, Geschlecht sowie klinische Diagnose der einzelnen Patienten gehen aus Tabelle 1 hervor. Weitere Einzelheiten werden in den entsprechenden Kapiteln behandelt.

4. ERGEBNISSE

4.1. NORMALWERTE

Für die Bestimmung der Normalwerte der untersuchten Serumproteine wurden die Seren von klinisch gesunden 20- bis 40jährigen Personen untersucht, bei denen alle biochemischen Befunde normal waren (Tabelle 2). Entsprechende Werte wurden auch von BECKER et al. (6) mitgeteilt.

Der IgE-Spiegel normaler Seren liegt äußerst niedrig und zeigt eine große Variationsbreite; $\bar{x}$ = 250 ng/ml. Der ± 2 s Bereich (95 %- Bereich) liegt nach unterschiedlichen Angaben zwischen 6 - 800 - 1000 ng/ml (24, 39).

Tabelle 1

Name Alter Geschl.	Klinische Diagnose	Best. *
Ane. F. 30 ♀	Chron. GN; ren. Anämie, Hypertonie, HD; NT Febr. 1970, ALG 26 Tg.	Sp Ak
Bau. C. 37 ♀	Chron. PN; HD, Nephrekt. Febr. 1970; NT Jun. 1970	Sp
Bee. G. 26 ♂	Chron. GN mit sek. interstit. Nephritis; Zust. n. tot. Parathyreoidekt.; Zust. n. TE Jul. 1970	Sp AK
Ber. F. 47 ♂	Cyst. Nierendyspl.; ren. Anämie, Hypertonie, sek. Hyperparathyr.; HD.	Sp
Boh. O. 24 ♂	Chron. GN; Hypertonie, Herzinsuff., HD; NT Jan. 1970, ALG 19 Tg.	Sp Ak
Bor. H. 34 ♂	Zust. n. NT Feb. 1968, ALG 28 Tg.	Ak
Bru. C. 30 ♀	Chron. GN; HD	Sp
But. G. 26 ♀	Zust. n. NT Mai 1967, ALG 28 Tg.	Ak
Dal. M. 27 ♂	Zust. n. NT Mai 1969, ALG 3 Tg.	Ak
Die. T. 59 ♀	Chron. PN, chron. Ureteritis. HD, Zust. n. Ne- phrekt. vor 6 Jahren	Sp
Döp. M. 38 ♀	Zust. n. NT Sept. 1968, ALG 11 Tg.	Ak
Els. E. 30 ♀	Chron. GN; ren. Hypertonie, HD, Nephrekt. Jan. 1970; NT Feb. 1970, ALG 17 Tg.	Sp Ak

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Name Alter Geschl.	Klinische Diagnose	Best. *
Fei. T. 29 ♀ +	Chron. GN; ren. Anämie, Hypertonie, Herzinsuff., sek. Hyperparathyr.; HD seit 5 Mon.	Sp
Ges. E. 28 ♀ +	Chron. GN; ren. Anämie, Hypertonie, hämorrhag. Diathese, Ulcus duodeni; Zust. n. trunc. Vagoto- mie u. Pyloroplastik; HD, Nephrekt. Aug. 1969, NT Nov. 1970	Sp
Gey. R. 19 ♂	Chron. GN u. interstit. Nephritis; Alport-Syndrom HD; Nephrekt. Feb. 1970,	Sp
Gir. E. 31 ♀ +	Dekomp. Schwangerschaftsnephropath.; ren. Anämie, Sp Hypertonie, Herzinsuff.; HD, Nephrekt. Sept. 1968, NT Okt. 1969, ALG 33 Tg.	Ak
Gsc. W. 22 ♂	Good-Pasture-Syndrom; HD, Zust. n. Nephrekt. vor 2 Mon	Sp
Han. A. 34 ♂	Chron. GN; uräm. Gastritis, Hypertonie, HD 7 Mon. NT Jan. 1971, ALG 27 Tg.	Sp Ak
Has. H. 27 ♂	Zust. n. NT Jan. 1969, ALG 3 Tg.	Ak
Hof. B. 16 ♀ +	Chron. GN; ren. Hypertonie; HD, Zust. n. Nephrekt. vor 17 Mon.	Sp
Ind. R. 50 ♀ +	Dekomp. chron. Niereninsuff. bei Phenacetin-Niere; ren. Anämie u. Hypertonie; HD seit 3 Mon.	Sp
Jäg. W. 19 ♀ +	Zust. n. NT Jan. 1969, ALG 12 Tg.	Ak
Kär. F. 39 ♂	Zust. n. NT Dez. 1968, ALG 12 Tg.	AK

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Name Alter Geschl.	Klinische Diagnose	Best. *
Kol. W. 26 ♂	Chron. GN, ren. Hypertonie, Zust. n. Billroth I; HD, Zust. n. Nephrekt. vor 6 Mon.	Sp
Kug. A. 32 ♂	Chron. Niereninsuff. bei mal. Nephrosklerose; HD, NT Jan. 1971, ALG 26 Tg.	Sp Ak
Lem. M. 18 ♂	Dekomp. Niereninsuff. m. akut nekrotis. Vasculi- tis i. Sinne einer Hypersensitivitätsangiitis; mal. Hypertonie; HD, Nephrekt. u. Splenekt. Sept. 1969, NT Jan. 1970, ALG 20 Tg.	Sp AK
Lor. E. 43 ♀	Chron. PN; ren. Anämie, HD.	Sp
Mad. K. 19 ♂	Chron. GN; Hypertonie, HD, Nephrekt., trunc. Vago- tomie u. Pyloroplastik März 1970, NT Dez. 1970, ALG 28 Tg.	Sp Ak
Mar. H. 56 ♂	Chron. Niereninsuff. nach Gichtnephropathie; ren. Anämie, Hypertonie, general. Arteriosklerose, ren. Hyperparathyreoid.; HD seit 3 Mon.	Sp
Mar. A. 29 ♂	Zust. n. NT Mai 1968, ALG 5 Tg.	Ak
Mei. I. 35 ♀	Chron. GN; ren. Anämie, Hypertonie; HD seit 6 Jahren.	Sp
Mil. S. 26 ♂	Chron. GN; HD, Zust. n. Nephrekt. Vagotomie u. Pyloroplastik Mai 1969, NT Aug. 1970	Sp
Möl. K. 40 ♂	Dekomp. Niereninsuff. bei Hydronephrose mit cyst. Veränderungen; ren. Anämie, Hypertonie, sek. Hy- perparathyreoid.; persist. Australia-Antigen-po- sitive Hepatitis; HD, Zust. n. Nephrekt. vor 4 Jhr.	Sp

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Name Alter Geschl.	Klinische Diagnose	Best. *
Mül. M. 45 ♀ +	Zust. n. NT Sept. 1968, ALG 33 Tg.	Ak
Pro. L. 28 ♂	Chron. GN; sek. Hyperparathyreoid.; Zust. n. TE Dez. 1969; ALG 17 Tg.	Sp Ak
Rie. O. 39 ♂	Chron. GN; ren. Hypertonie; 1. NT Juni 1969, ALG 28 Tg., TE 10. Okt. 1969, 2. NT Mai 1970	Sp Ak
Roi. H. 33 ♂	Zust. n. NT Jan. 1969, ALG 14 Tg.	Ak
Sch. G. 21 ♂	Chron. GN; Zust. n. TE vor 11 Mon..	Sp
Sch. E. 29 ♀ +	Dekomp. Niereninsuff. bei fam. Cystennieren; ren. Anämie u. Hypertonie, HD seit 2 Mon..	Sp
Sej. F. 22 ♂	Chron. GN; 1. NT Okt. 1969, TE Apr. 1970, 2. NT Juli 1970, ALG 20 Tg.	Sp Ak
Stö. G. 43 ♀ +	Dekomp. Niereninsuff. bei fam. Cystennieren; ren. Anämie u. Hypertonie; HD seit 2 Mon..	Sp
Str. M. 31 ♀ +	Chron. PN; ren. Anämie u. Hypertonie; HD, Nephrekt. u. Splenekt. Juli 1970, NT Nov. 1970; ALG 26 Tg.	Sp Ak
Sut. W. 43 ♂	Dekomp. Niereninsuff. bei fam. Cystennieren; ren. Hypertonie u. Anämie, Herzinsuff., uräm. Polyneuropathie; HD seit 7 Mon.	Sp
Tam. L. 29 ♂	Chron. GN; ren. Hypertonie, Polyneuropathie, Mus- kelatrophie; Nephrekt. Okt. 1970, NT Feb. 1971, ALG 28 Tg..	Sp Ak
Vog. J. 38 ♀ +	Zust. n. NT Juli 1968, ALG 28 Tg..	Ak

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Name Alter Geschl.	Klinische Diagnose	Best. *
Vog. G. 23 ♀ +	Chron. PN; ren. Anämie u. Hypertonie, sek. Parathyreoid, M. Boeck I-II; HD, Nephrekt. vor 2 Mon..	Sp
Web. E. 30 ♀ +	Zust. n. NT Juni 1969, ALG 21 Tg..	Ak
Wen. H. 23 ♂	Chron. GN; ren. Hypertonie, Herzinsuff.; NT Feb. 1970, ALG 5 Tg.	Sp Ak
Wri. I. 31 ♀ +	Chron. PN; HD seit 2 Mon..	Sp
Wüh. G. 29 ♀ +	Chron. GN mit nephrot. Syndrom; ren. Hypertonie; NT Juni 1968, ALG 6 Tg.; Zust. n. TE vor 2 Mon.	Sp Ak
Zen. R. 31 ♂	Chron. GN; Hypertonie, Herzinsuff., uräm. Intoxikationszeichen; HD, NT Dez. 1969, ALG 28 Tg..	Sp

Das Durchschnittsalter der 51 untersuchten Patienten betrug $31,5 \pm 9,5$ Jahre.

Abkürzungen:

* Best. = Bestimmungen der Serumproteine (Sp) bzw. der präzipitierenden Antikörper gegen ALG (Ak).

GN = Glomerulonephritis, PN = Pyelonephritis; HD = Hämodialyse,
NT = Nierentransplantation, TE = Transplantatektomie, ALG = Antilymphocytenglobulin

Tabelle 2: Quantitative immunologische Serumproteinbestimmung bei Normalpersonen

Protein	$\bar{x}$ (mg %)	S	V (%)	N
IgA	186,0	69,3	37,3	26
IgG	1118,8	200,0	17,9	25
IgM	138,8	40,2	28,9	26
β_{1A} -Globulin	108,1	15,2	14,0	17
α_2 -Haptoglobin	139,6	62,8	45,0	15
α_2 -Makroglobulin	201,0	36,8	18,3	16
Coeruloplasmin	32,3	7,5	23,1	17
Transferrin	206,0	19,6	9,5	17

4.2. SERUMPROTEINBESTIMMUNGEN BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER URÄMIE UNTER BEHANDLUNG MIT HÄMODIALYSE

Für die Bestimmung des Verhaltens der Immunglobuline und anderer Serumproteine bei chronisch urämischen Patienten wurden die Konzentrationswerte von 37 Patienten berücksichtigt. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug $31,5 \pm 10$ Jahre. Die Blutentnahme für die Untersuchungen erfolgte jeweils vor Beginn der Hämodialyse. Es handelt sich um 16 nichtnephrektomierte und 21 nephrektomierte Patienten. Die Patienten wurden nach den ihnen zugrunde liegenden Krankheiten in 4 Gruppen eingeteilt (Tabelle 3). Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient der einzelnen Serumproteine beim Gesamtkollektiv bzw. den einzelnen Gruppen sind in Tabelle 4 - 7 wiedergegeben. Die Einzelwerte sind aus Abb. 5, 6 ersichtlich. Durch statistische Berechnungen, wobei bei Normalverteilung der t-Test, sonst der U-Test angewendet wurde, wurde untersucht, ob chronisch urämische Patienten signifikante Serumproteinveränderungen gegenüber der Norm zeigten und ob zwischen den einzelnen Gruppen signifikante Unterschiede bestanden (Tabelle 8). Trans-

	chron. GN	chron. PN	Cystenn.	Sonst.	Σ
Nephrektomierte	8	4	1	2	15
und transplantatektomierte	6				6
Patienten	14	4	1	2	21
Nicht-nephrektomierte	7	2	4	3	16
Patienten					
Σ	21	6	5	5	37

Tabelle 3: Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Behandlung mit Hämodialyse

ferrin, β_{1A} -Globulin, Albumin und das Gesamteiweiß waren sowohl beim Gesamtkollektiv der chronisch urämischen Patienten als auch bei Patienten mit und ohne Nieren signifikant ($p < 0,005$) erniedrigt (Tabelle 8, Abb. 5, 6). Die Immunglobulin-Einzelwerte zeigten eine große Streuung. Obwohl bei 12 der 37 Patienten mindestens eines der drei Immunglobuline deutlich vermindert war, waren diese Veränderungen gegenüber der Norm nicht signifikant. Auffällig war, daß etwa die Hälfte der Patienten mit chronischer Glomerulonephritis einen unter der einfachen Streuung liegenden IgG-Wert aufwiesen (Abb. 5) und daß eine statistisch signifikante Verminderung von IgG ($p < 0,05$) bei Patienten mit chronischer Glomerulonephritis gegenüber Patienten mit Nierenleiden anderer Genese bestand. Der IgM-Spiegel war bei Patienten mit chronischer Glomerulonephritis gegenüber der Norm signifikant vermindert ($p < 0,05$). Im Unterschied zum Gesamtkollektiv zeigten Patienten mit chronischer Pyelonephritis eine signifikante Verminderung ihres IgA-Gehaltes ($p < 0,05$) gegenüber der Norm. Die Verminderung des α_2 -Makroglobulins war beim Gesamtkollektiv und bei nierenlosen Patienten mit $p < 0,05$ signifikant vermindert, nicht aber bei nicht-nephrektomierten Patienten. Ansonsten bestanden zwischen den Patienten mit chronischer Glomerulonephritis, chroni-

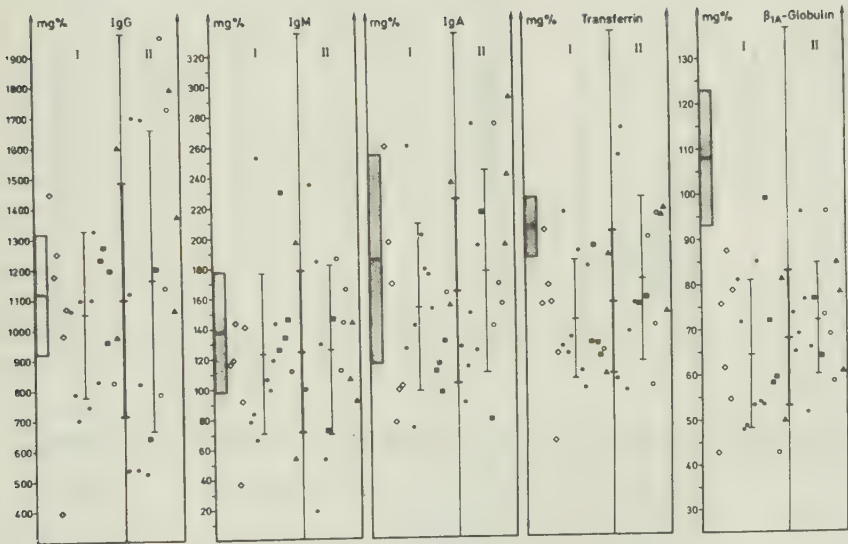


Abbildung 5: Verteilung der Serumproteine bei 37 Patienten mit chronischer Urämie unter Behandlung mit Hämodialyse

Gruppe I: nephrektomierte und transplantatektomierte Patienten

Gruppe II: nicht-nephrektomierte Patienten

◇ = transplantatektomierte Patienten nach chronischer Glomerulonephritis

● = chronische Glomerulonephritis

■ = chronische Pyelonephritis

○ = Cystennieren

▲ = sonstige Nierenleiden

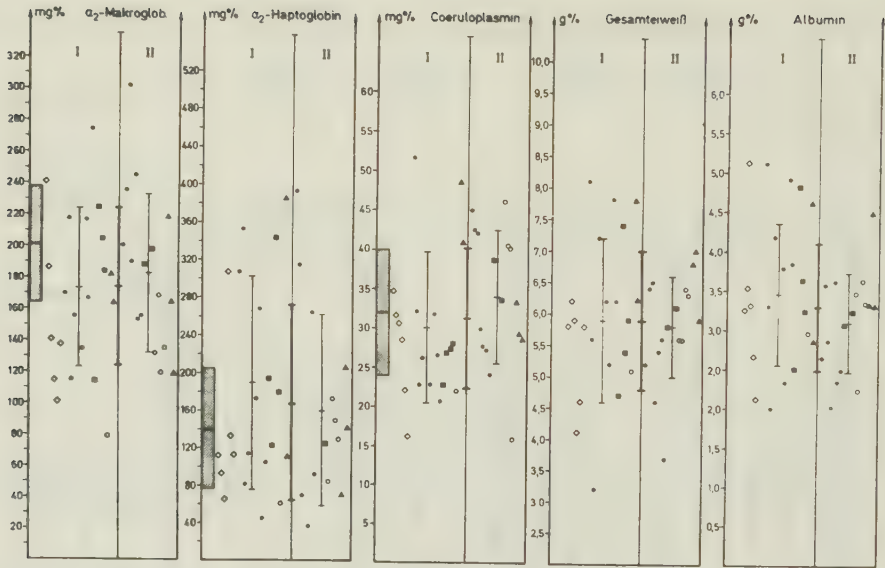


Abbildung 6: Verteilung der Serumproteine bei 37 Patienten mit chronischer Urämie unter Behandlung mit Hämodialyse.

Zeichenerklärung siehe Abb. 5.

Protein	N	$\bar{x}$ (mg%)	s	V (%)
IgA	37	164,2	61,0	37,1
IgG	37	1100,0	384,3	34,9
IgM	36	124,7	53,6	43,0
α_2 -Hp	35	169,4	103,9	61,3
α_2 -MG	37	174,5	50,3	28,8
β_{1A} -G.	37	68,0	15,1	22,2
Coer.	37	31,3	8,9	28,4
Transf.	36	155,6	47,3	30,4
GE	37	5,9*	1,1	18,4
Alb.	37	3304,9	806,9	24,2

Tabelle 4: Ergebnisse der quantitativen Serumproteinbestimmungen bei chronisch-urämischen Patienten:

Gesamtkollektiv

* = g%

a)

Protein	N	$\bar{x}$ (mg %)	s	V (%)
IgA	15	155,3	50,9	32,8
IgG	15	1052,0	247,6	23,5
IgM	15	129,9	57,7	44,4
α_2 -H.	15	189,7	113,7	59,9
α_2 -M.	15	173,8	50,5	29,1
β_{1A} -G.	15	63,8	16,7	26,3
Coer.	15	30,1	9,6	31,9
Trans.	15	144,7	37,3	25,8
Alb.	15	3607,9	977,4	27,1
GE	15	6,1*	1,4	22,1

b)

IgA	16	177,5	67,2	37,9
IgG	16	1162,6	496,4	42,0
IgM	15	126,0	56,0	44,4
α_2 -H.	14	161,2	101,9	63,2
α_2 -M.	16	183,1	50,3	27,5
β_{1A} -G.	16	72,4	12,4	17,1
Coer.	16	34,0	8,5	25,0
Trans.	15	171,0	54,5	31,8
Alb.	16	3099,0	630,8	20,4
GE	16	5,8*	0,8	14,4

Tabelle 5: Ergebnisse der quantitativen Serumproteinbestimmungen bei chronisch-urämischen Patienten:

a) nephrektomierte Patienten

b) nicht-nephrektomierte Patienten

* g %

a)

Protein	N	$\bar{x}$ (mg %)	s	V (%)
IgA	21	154,1	55,3	35,9
IgG	21	1052,3	274,7	26,1
IgM	21	123,7	53,2	43,0
α_2 -H.	21	174,8	107,3	61,4
α_2 -M.	21	167,9	50,5	30,1
β_{1A} -G.	21	64,6	16,4	25,3
Coer.	21	29,3	8,8	30,1
Transf.	21	144,7	39,2	27,1
Alb.	21	3461,8	902,2	26,1
GE	21	5,9*	1,3	21,2

b)

IgA	6	151,0	70,4	46,6
IgG	6	1053,3	360,8	34,3
IgM	6	108,3	40,0	36,9
α_2 -H.	6	137,6	86,9	63,1
α_2 -M.	6	153,4	51,8	33,8
β_{1A} -G.	6	66,8	16,8	25,1
Coer.	6	27,3	6,8	25,1
Trans.	6	144,7	47,5	32,8
Alb.	6	3096,5	597,3	19,3
GE	6	5,4 *	0,8	15,6

Tabelle 6: Ergebnisse der quantitativen Serumproteinbestimmungen bei chronisch-urämischen Patienten:

a) nephrektomierte und transplantatektomierte Patienten

b) transplantatektomierte Patienten

* g %

a)

Protein	N	$\bar{x}$ (mg %)	s	V (%)
IgA	21	157,2	59,4	37,8
IgG	21	998,4	365,8	36,6
IgM	20	116,1	58,9	50,8
α_2 -H.	20	147,3	118,1	80,2
α_2 -M.	21	183,7	55,0	30,0
β_{1A} -G.	21	66,4	14,8	22,4
Coer.	21	30,4	8,8	28,9
Transf.	20	153,3	53,4	34,8
Alb.	21	3221,3	882,8	27,4
GE	21	5,7*	1,2	21,6

b)

IgA	6	125,3	48,0	38,3
IgG	6	1083,8	243,4	22,5
IgM	6	142,5	51,1	35,9
α_2 -H.	5	192,9	89,7	46,5
α_2 -M.	6	185,8	37,8	20,3
β_{1A} -G.	6	71,5	15,3	21,5
Coer.	6	29,6	5,7	19,1
Transf.	6	147,3	27,3	18,5
Alb.	6	3422,3	778,1	22,7
GE	6	5,9*	0,9	15,2

Tabelle 7: Ergebnisse der quantitativen Serumproteinbestimmungen bei chronisch-urämischen Patienten:

a) Patienten mit chronischer Glomerulonephritis

b) Patienten mit chronischer Pyelonephritis

* g %

N = Anzahl der untersuchten Patienten, n. s. = nicht signifikant

	IgA		IgG		IgM		α_2 -Globulin		α_2 -Makro.		Coenlopl.		Transferrin		Albumin		GE	
	N	p <	N	p <	N	p <	N	p <	N	p <	N	p <	N	p <	N	p <	N	p <
Normalwerte	26		25		26		17		17		17		17		481		481	
chron. hämodialysierte Pat.	37	n. s.	n. s.		n. s.		0,0005		0,025		n. s.		0,0005		0,0005		0,0005	
Normalkollektiv	26		25		26		17		17		17		17		481		481	
Nephrektomierte Pat.	15	n. s.	n. s.		15		0,0005		0,05		n. s.		0,0005		0,0005		0,025	
Normalkollektiv	26		25		26		17		17		17		17		481		481	
Transplantatektomierte Pat.	6	n. s.	n. s.		6		0,0005		0,05		n. s.		0,0125		0,0005		0,0025	
Normalkollektiv	26		25		26		17		17		17		17		481		481	
Nicht-nephrektomierte Pat.	16	n. s.	n. s.		15		0,0005		n. s.		n. s.		0,025		0,0005		0,0005	
Normalkollektiv	26		25		26		17		17		17		17		481		481	
chron. Glomerulonephritis	21	n. s.	n. s.		20		0,0005		n. s.		n. s.		0,0005		0,0005		0,0005	
Normalkollektiv	26		25		26		17		17		17		17		481		481	
chron. Pyelonephritis	6	0,05	n. s.		6		0,0005		n. s.		n. s.		0,0025		0,005		0,025	
Normalkollektiv	26		25		26		17		17		17		17		481		481	
Cystennieren	5	n. s.	n. s.		5		0,005		0,0025		n. s.		0,05		0,0025		0,005	
Nephrektomierte Pat.	15	n. s.	n. s.		15		0,05 +		n. s.		15		15		481		481	
Nicht-nephrektomierte Pat.	16	n. s.	n. s.		15		0,05 +		n. s.		15		15		16		16	
chron. Glomerulonephritis	21	n. s.	0,05 +		20		n. s.		n. s.		21		20		481		481	
nicht-chron. Glomerulonephritis	16		n. s.		16		n. s.		n. s.		16		16		16		16	
chron. GN (nephrektomiert)	14	n. s.	n. s.		14		n. s.		n. s.		14		14		481		481	
chron. GN (nicht-nephrektomiert)	7		n. s.		6		n. s.		n. s.		7		6		7		7	
Nicht-Transplantierte Pat.	31	n. s.	n. s.		30		n. s.		n. s.		31		30		481		481	
Transplantatektomierte Pat.	6		n. s.		6		n. s.		n. s.		6		6		6		6	

+ U-Test

scher Pyelonephritis, Cystennieren und sonstigen Nierenerkrankungen bezüglich der Veränderungen der Serumproteine keine statistisch zu sichernden Unterschiede, wie auch zwischen den nephrektomierten Patienten mit chronischer Glomerulonephritis (N = 14) und nicht-nephrektomierten Patienten mit chronischer Glomerulonephritis (N = 7) keine Unterschiede nachweisbar waren.

4.3. SERUMPROTEINVERÄNDERUNGEN NACH NIERENTRANSPLANTATION

4.3.1. Untersuchungsgut und Therapie (Übersicht)

Bei 17 Patienten (11 ♂ und 6 ♀) wurden die Serumproteine IgA, IgG, IgM, α_2 -Haptoglobin, α_2 -Makroglobulin, β_{1A} -Globulin, Coeruloplasmin, Transferrin, Albumin und der Gesamteiweißgehalt im Verlauf nach Nierentransplantation quantitativ bestimmt und die prozentuale Abweichung vom jeweiligen Ausgangswert vor Transplantation ermittelt. Alle Seren wurden auch elektrophoretisch und immunoelektrophoretisch untersucht. Die Untersuchungsdauer der Patienten nach Transplantation erstreckte sich auf 36 bis 517 Tage mit einem Mittelwert von 205,5 Tagen (9 Patienten bis zu 4 Monaten, 1 Patient bis zu 8 Monaten, 2 Patienten bis zu 12 Monaten und 5 Patienten bis zu 16 Monaten). Bei 4 Patienten wurde das Transplantat innerhalb der Untersuchungszeit entfernt; 4 Patienten verstarben während dieser Zeit. Anfänglich wurden die Kontrollen in kürzeren Abständen (3., 7., 10., 15., 20., 30. Tag), nach dem 1. Monat nach Transplantation in größeren Zeitabständen (etwa alle 2 - 4 Wochen) durchgeführt. Im Zeitraum vermutlicher Abstoßungsreaktionen wurde häufiger Blut zur Untersuchung abgenommen. Insgesamt wurden 257 Serumproben untersucht, d. h. ca. 14 Bestimmungen jeweils aller erwähnten Serumproteine pro Patient. Während der Untersuchungszeit wurden bei 10 Patienten 20 Abstoßungsreaktionen, 15 von akutem und 5 von chronischem Verlauf, beobachtet.

Die postoperative immunsuppressive Behandlung bestand innerhalb der ersten 10 - 20 Tage zumeist in Gaben von 100 - 200 mg Azathioprin, 100 mg Prednisolon ab dem 2. Tag in absteigender Dosierung und viermaliger lokaler Transplantatbestrahlung mit je 120 r. Bei 13 Patienten wurden zusätzlich 20 ml ALG

für durchschnittlich 20 Tage verabreicht. Die Dauertherapie bei komplikationslosem Verlauf wurde mit etwa 10 mg Prednisolon und 50 mg Azathioprin durchgeführt. Die Abstoßungsreaktionen wurden mit erhöhten Gaben der genannten Immunsuppressiva sowie Actinomycin C zu behandeln versucht. Bei den 17 Patienten handelt es sich um 11 Patienten, die bereits längere Zeit vor Transplantation nephrektomiert wurden. Alle Patienten wurden vorher über verschieden lange Zeit wöchentlich zweimal hämodialysiert.

In Tabelle 9, 10 sind die Relativwerte der elektrophoretischen Fraktionen bzw. die durch die einfache radiale Immunodiffusionsmethode ermittelten Konzentrationen der 8 Serumproteine aller Patienten vor der Transplantation zusammengestellt.

Es wird kurz über Anamnese, klinischen Verlauf und Verhalten der Serumproteine nach Transplantation bei einzelnen Patienten berichtet und anschließend eine zusammenfassende Beurteilung über das Verhalten der Serumproteine in der Posttransplantationsphase gegeben.

4.3.2. Einzeldarstellungen

4.3.2.1. Patientin Ane. F., 30 Jahre

Anamnese:

Als Kind rezidivierende Anginen; Tonsillektomie. 1953 akute Nephritis. Jan. 1968 chronische Glomerulonephritis im Stadium der kompensierten Retention; renale Anämie und Hypertonie (RR 170/130 mm Hg). Jan. 1970 terminale Niereninsuffizienz (Kreatinin 22,2 mg %, Harnstoff-N 150 mg %) und deutliche Anämie (Hb 5,6 g %, Ery 2,05 Mill.); intermittierende Peritonealdialysen. Febr. 1970 Dünndarmperforation nach Peritonealdialyse.

19. 2. 1970: Nierentransplantation (li. Leichenniere in re. Fossa iliaca), bilaterale Nephrektomie und Appendektomie.

Klinischer Verlauf und Verhalten der Serumproteine:

Die immunsuppressive Behandlung wird eingeleitet mit der Gabe von tägl. 20 ml ALG (28 Tage), 100 mg Azathioprin, 100 mg Prednisolon ab dem 2. post-

Ausgangswerte der Patienten vor der Transplantation

Pat. Name	GE g%	P.Alb. rel%	Alb. rel%	α_1 -G. rel%	α_2 -G. rel%	β -G. rel%	γ -G. rel%	Alb. mg%
An.	5,6	1	42	4	9	7	37	2352
Ba.	5,0	2	50	4	8	11	25	2500
Bo.	4,9	2	56	4	9	11	20	2744
El.	8,1	1	63	3	7	11	15	5103
Ge.	5,2	2	45	5	12	13	23	2340
Gi.	6,0	1	56	5	8	10	20	3360
Ha.	5,4	2	67	8	5	6	12	3618
Ku.	7,0	1	64	3	5	9	18	4480
Le.	7,8	1	59	3	10	10	17	4602
Ma.	5,6	1	59	3	12	8	17	3304
Mi.	7,2	1	58	4	10	10	17	4176
Ni.	5,6	1	53	5	12	12	17	2968
Re.	6,2	2	57	4	7	12	18	3534
St.	7,4	1	65	3	7	10	14	4810
Ta.	7,8	1	63	3	7	9	17	4914
Ue.	6,8	1	59	4	5	8	23	4012
Ze.	4,6	1	44	6	5	14	30	2024
$\bar{x}$	6,2	1,3	56,5	4,2	8,1	10,1	20,0	3579
s	1,1	0,5	7,5	1,3	2,5	2,1	6,2	995
V(%)	18,2	36,3	13,3	31,9	30,5	20,9	30,9	27,8

Tabelle 9: Ausgangswerte der Patienten vor Nierentransplantation:

Gesamteiweiß, CAF-elektrophoretische Fraktionen und
Albumin-Konzentration

Pat. Name	IgA mg%	IgG mg%	IgM mg%	β_{1A} -G. mg%	α_2 -H. mg%	α_2 -M. mg%	Coer. mg%	Trans. mg%
An.	125,1	1692,2	129,6	51,6	226,4	153,7	27,2	88,0
Ba.	111,5	1228,1	125,9	99,1	194,0	114,3	22,8	128,8
Bo.	194,5	522,3	53,2	66,1	93,5	155,7	24,1	154,8
El.	126,5	1062,8	78,5	81,0	307,3	169,8	51,7	127,2
Ge.	179,1	1101,2	94,4	85,1	268,1	218,3	31,8	110,7
Gi.	139,2	1004,7	179,1	59,8	85,5	147,1	33,5	126,2
Ha.	274,9	820,7	184,4	76,8	37,6	245,5	27,7	136,7
Ku.	241,4	1063,1	143,9	78,1	206,7	164,4	29,2	217,4
Le.	155,1	975,5	53,8	81,1	384,8	181,7	48,5	108,6
Ma.	260,5	787,9	83,5	71,6	352,8	217,8	32,1	216,1
Mi.	141,8	1097,9	253,0	48,7	115,0	155,6	26,3	132,9
Ri.	77,7	392,8	36,7	87,5	308,7	114,7	28,5	156,0
Se.	197,2	1176,2	118,8	75,8	93,4	186,0	31,6	204,1
St.	116,6	1272,6	230,2	72,0	122,9	224,5	26,9	193,3
Ta.	175,7	1326,2	119,1	53,9	44,4	166,8	26,6	99,3
We.	227,6	1267,8	210,3	53,3	60,5	126,5	21,4	117,8
Ze.	149,3	537,8	18,7	96,1	677,9	190,5	29,9	97,2
$\bar{x}$	170,2	1019,4	124,3	72,8	210,6	172,5	30,6	142,1
s	56,0	328,3	68,8	15,4	164,3	38,2	8,1	42,0
V(%)	32,9	32,2	55,4	21,1	78,0	22,1	26,4	29,5

Tabelle 10: Ausgangswerte der Patienten vor Nierentransplantation:
quantitative immunologische Serumproteinbestimmungen

operativen Tag und viermaliger lokaler Transplantatbestrahlung. Postoperativ kommt es zur Entwicklung einer Schockniere mit teilweisen Rindennekrosen, die insgesamt vier Hämodialysen erforderlich macht. Nach dem 12. postop. Tag steigt die Urinproduktion langsam an. Die Serum-Kreatinin-Werte fallen jedoch während des gesamten Verlaufs nicht unter 6 mg % ab.

Bis zum 29. Tag fallen die Konzentrationen der Immunglobuline IgM und IgG kontinuierlich auf etwa - 40 % des Agw. ab. Im weiteren Verlauf nähern sie sich wieder dem Ausgangswert. Die IgA-Konzentration bleibt während der gesamten Untersuchungszeit unverändert. Nach anfänglichem Abfall um - 20 % am 5. Tag steigt der β_{1A} -Globulin-Spiegel bis zum 20. Tag auf + 45 % des Agw. an, behält diesen Wert bis zum 55. Tag bei und erreicht am 91. Tag wieder den Ausgangswert. Das Gesamteiweiß und Albumin schwanken bis zum 29. Tag um ihren Ausgangswert, der mit 5,6 g % bzw. 2,35 g % deutlich erniedrigt ist. Erst nach kontinuierlicher Substitution mit Humanalbumin steigen ihre absoluten Werte an, die am 91. Tag für das Gesamteiweiß bei 7,0 g % und für Albumin bei 3,78 g % liegen, was einer Zunahme von + 25 % bzw. + 60 % gegenüber dem Agw. entspricht. Eine stärkere Abnahme ihrer Konzentrationen zu Beginn der immunsuppressiven Behandlung zeigen nur α_2 -Haptoglobin (- 90 % am 5. Tag), α_2 -Makroglobulin (- 45 % am 11. Tag) und Transferrin (- 27 % am 20. Tag). Diese Serumproteine kehren bis zum 91. Tag wieder zum Ausgangswert zurück. Transferrin und Coeruloplasmin zeigen bis zum 15. Tag ein gegensätzliches Verhalten; im weiteren Verlauf ist es gleichsinnig.

4.3.2.2. Patientin Bau. C., 37 Jahre

Anamnese:

Während der Kindheit rezidivierende Tonsillitiden. Auftreten von Nephropathien im Verlaufe ihrer 3 Schwangerschaften. Seit Ende 1968 Oedeme in den Beinen. Anfang 1969 Entwicklung einer hochgradigen Niereninsuffizienz bei chronischer Pyelonephritis; Nüchternerbrechen, Hypertonie 165/120 mm Hg. April 1969 Brechreiz, Diarrhoen; zunehmende Azotämie. Ab Juni 1969 insgesamt 28 Peritonealdialysen; ab Januar 1970 insgesamt 54 Hämodialysen.

Februar 1970 bilaterale Nephrektomie (histologischer Befund: entzündliche Schrumpfnieren mit excessiver vaskulärer Komponente) und Appendektomie.

30. 6. 1970: Nierentransplantation (linke Leichenniere in rechte Fossa iliaca).

Klinischer Verlauf und Verhalten der Serumproteine:

Die immunsuppressive Behandlung wird eingeleitet durch die Gabe von 200 mg Azathioprin, das bis zum 11. Tag stufenweise auf 50 mg reduziert wird und vom 2. postoperativen Tag an mit 100 mg Prednisolon. Außerdem wird das Transplantat am 2., 4., 6. und 8. Tag mit je 120 r lokal bestrahlt. Wegen der erhöhten Serum-Kreatininwerte um 10 mg % wird die Patientin bis zum 22. Tag insges. fünfmal hämodialysiert. Eine Nierenbiopsie am 17. Tag zeigt histologisch Zeichen einer bereits chronischen irreversiblen Abstoßung und Veränderungen im Sinne einer mittelschweren akuten Abstoßung. Daraufhin erfolgt eine intensive immunsuppressive Therapie mit insges. 1 mg Actinomycin C und täglich 200 mg Prednisolon.

2 Tage nach der Transplantation kommt es zu einer geringen Verminderung des Gesamteiweiß und aller Serumproteine zwischen - 12 % (α_2 -Haptoglobin) und - 35 % (α_2 -Makroglobulin) mit Ausnahme von Albumin und IgA, die schwach erhöht sind. Der Grad der Verminderung von IgG, Coeruloplasmin und β_{1A} -Globulin bleibt bis zum 30. Tag mit gewissen Schwankungen etwa konstant. Diese Proteine nehmen zumindest trotz der immunsuppressiven Therapie nicht weiter ab. Der IgA-Spiegel bleibt während dieser Zeit nahezu gleich. Transferrin, α_2 -Haptoglobin, α_2 -Makroglobulin, Albumin und das Gesamteiweiß sind am 30. Tag gegenüber dem Ausgangswert leicht erhöht. Der IgM-Spiegel nimmt am 10. Tag deutlich zu (+ 45 % des Agw.), um trotz Beibehaltung der immunsuppressiven Behandlung am 15. Tag wieder auf 27 % unter den Agw. abzunehmen. Nach vorübergehendem Wiederanstieg über den Agw., erreicht IgM am 30. Tag wieder den Wert wie vor der Transplantation. In der Zeit zwischen dem 30. und 118. Tag nach der Transplantation nehmen alle Serumproteine einschließlich der Immunglobuline mit Ausnahme von Coeruloplasmin, Transferrin und β_{1A} -Globulin durchschnittlich auf über 50 % zu. Entsprechend kommt es zu einem Anstieg des Gesamteiweiß von 5 auf 7 g % und

einer Erhöhung der elektrophoretischen γ -Fraktion. Eindeutig ist in diesem Zeitraum eine absolute und relative Zunahme der Immunglobuline, besonders des IgM und IgG.

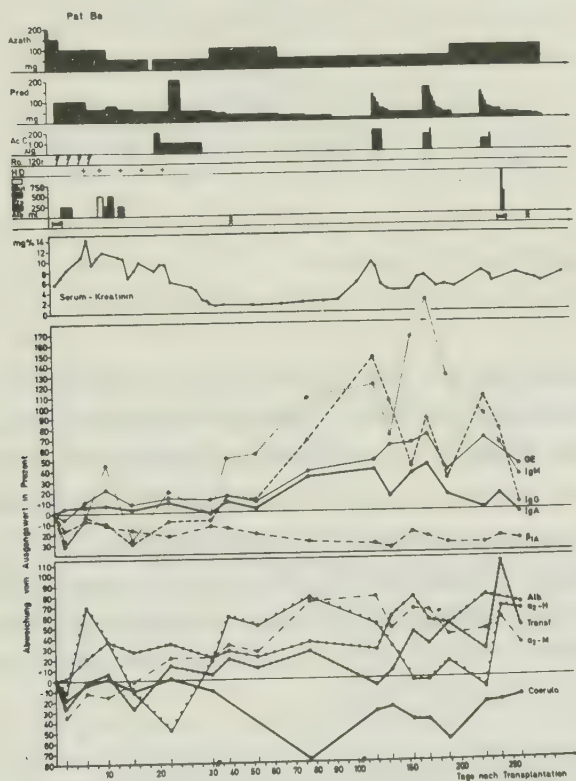


Abbildung 7: Verhalten der Serumproteine nach Nierentransplantation bei Patientin Bau.

Am 122., 171. und 226. Tag treten Abstoßungsreaktionen auf, die entsprechend hoch mit Prednisolon und Actinomycin C behandelt werden. Am 245. Tag tritt als Folge der hochdosierten Steroid- und Actinomycin C-Behandlung ein blutendes Ulcus ventriculi mit Teerstühlen und Hämatemesis auf.

Die Serumproteine mit Ausnahme von β_{1A} -Globulin und Coeruloplasmin bleiben mit größeren Schwankungen um etwa 40 % über dem Agw. erhöht. Die Immunglobuline fallen während der Abstoßungsreaktion am 122. Tag deutlich ab, um danach wieder anzusteigen. Besonders stark ist dabei der Anstieg von IgM. Diesem Anstieg der Immunglobuline folgt wieder ein gemeinsamer Abfall, der mit einer neuerlichen Abstoßungsreaktion um den 171. Tag zeitlich zusammentrifft. Vor einer weiteren Abstoßungsreaktion steigt nur noch der IgG-Spiegel an. Nach der immunsuppressiven Therapie sinken sämtliche Serumproteine.

4.3.2.3. Patient Boh. O., 24 Jahre

Anamnese:

Kinderkrankheiten: Masern, Keuchhusten. 1958 fast jeden Monat eitrige Angina. Rezidivierende Nephritiden; Proteinurie. Tonsillektomie. Juli 1969 plötzlich zunehmende Azotämie. Intermittierende Peritonealdialysen; dabei mäßige Hypoproteinämie mit Ascitesbildung. Hypertonie (190/110 mm Hg) mit Herzinsuffizienz. Jan. 1970 intermittierende Hämodialysen. 28. 1. 1970: Nierentransplantation (li. Niere der Mutter in re. Fossa iliaca), bilaterale Nephrektomie (hist. Befund: chron. proliferative und destruierende Glomerulonephritis mit obliterierender Arteriitis und Sammelrohrcreysten im Rinden- und Markbereich) und Appendektomie.

Klinischer Verlauf und Verhalten der Serumproteine:

Der Patient wird postoperativ mit 20 ml ALG, 100 mg Azathioprin und 100 g Prednisolon (ab dem 2. Tag nach der Transplantation) behandelt. Das Transplantat wird am 2., 4., 6. und 8. Tag mit je 120 r lokal bestrahlt. Die Urinproduktion setzt spontan ein. Postoperativ entwickeln sich eine Hypertonie (RR 230/130 mm Hg) und Tachycardie (150/min.) und einer Hautallergie gegen Binotal. Erhöhte Temperaturen und Phlebalgien nach ALG am 16. und 19. Tag führen zum Absetzen der ALG-Therapie.

Bis zum 8. Tag steigen IgM, β_{1A} -Globulin, α_2 -Haptoglobin, Coeruloplasmin

und α_2 -Makroglobulin deutlich über den Ausgangswert an, während die übrigen Serumproteine keine starken Veränderungen aufweisen. Bis zum 13. Tag ist eine Abnahme aller Proteine um etwa 20 % zu verzeichnen. Diese Werte ändern sich bis zum 27. Tag nur unwesentlich.

Am 37. Tag wird eine Abstoßungsreaktion mit starker Flüssigkeitsretention und Serum-Kreatinin-Werten um 8 mg % diagnostiziert. Es wird lediglich die Prednisolon-Dosis auf 50 mg erhöht bei unveränderter Gabe von 100 mg Azathioprin. Das Kreatinin sinkt danach auf 4 mg % ab und behält diesen Wert während der gesamten Untersuchungszeit von 380 Tagen bei.

Am 37. Tag steigt die IgM-Konzentration vom Ausgangswert bis zum 51. Tag auf + 132 % an und fällt bis zum 126. Tag auf + 60 % ab. Ein geringer Anstieg ist auch bei den Immunglobulinen IgA und IgG, sowie bei den übrigen Serumproteinen und dem Gesamteiweiß nach dem 27. Tag zu beobachten. Nach vorübergehendem Abfall erreicht IgG am 90. Tag seinen Ausgangswert und behält diesen bei, während IgA um - 20 % erniedrigt bleibt. Der IgM-Spiegel fällt nach dem 112. Tag unter den Ausgangswert ab, erreicht ihn am 183. Tag wieder und steigt nach dem 274. Tag um 45 % an.

Am 180. Tag, also während der Zeit der IgM-Erniedrigung, finden sich im Transplantat histologisch Anzeichen einer geringgradigen chron. Abstoßung. Die immunsuppressive Behandlung mit 10 mg Prednisolon und 50 mg Azathioprin wird beibehalten.

Der β_{1A} -Globulin-Gehalt zeigt stärkere Schwankungen, bleibt aber bis zum 274. Tag um durchschnittlich + 50 % des Agw. erhöht und fällt dann zum Ausgangswert zurück. Auch die übrigen Serumproteine zeigen stärkere Schwankungen, bleiben jedoch ebenso wie der Gesamteiweiß-Gehalt während der gesamten Untersuchungszeit gegenüber dem Ausgangswert stets erhöht.

4.3.2.4. Patientin Els. E., 30 Jahre

Anamnese:

Kinderkrankheiten: Masern, Mumps; mit 6 Jahren Lungenentzündung. 1958 Strumektomie. 1960 Appendektomie. 1963 Proteinurie nach einer Schwanger-

schaft; Schmerzen in beiden Nierenlagern. Tonsillektomie. 1967 zunehmende Blässe und Müdigkeit; Bakteriurie und Leukocyturie; Schmerzen im Bereich der Leber; Hepatitis. Anfang 1969 starke Gesichtssödeme, Augenflimmern, Hypertonie; zunehmende Azotämie. Mitte 1969 Zustand einer chronischen dekompensierten Niereninsuffizienz, wahrscheinlich auf dem Boden einer chronischen Glomerulonephritis; Peritonealdialysen, Okt. 1969 Operation eines paralytischen Ileus bei eitriger Peritonitis; intermittierende Hämodialysen. Nov. 1969 Mammaamputation wegen einer Mastitis. Jan. 1970 bilaterale Nephrektomie und Tubenligatur bdst..

21. 2. 1970: Nierentransplantation (li. Leichenniere in re. Fossa iliaca).

Klinischer Verlauf und Verhalten der Serumproteine:

Die postoperative immunsuppressive Therapie besteht in der Gabe von 20 ml ALG, 100 mg Azathioprin, welches vorübergehend auf 50 mg reduziert wird und 100 mg Prednisolon, sowie in einer viermaligen lokalen Transplantatbestrahlung.

Bis zum 30. Tag fallen die Immunglobuline IgA, IgG und IgM sowie Coeruloplasmin kontinuierlich ab. Coeruloplasmin behält seinen um 50 % gegenüber dem Ausgangswert erniedrigten Wert bis zum 317. Tag bei. Auch α_2 -Haptoglobin, α_2 -Makroglobulin, beide nach anfänglicher leichter Erhöhung am 5. Tag, sowie Albumin sind am 30. Tag leicht vermindert. Mit gewissen Schwankungen ist der Transferrin-Spiegel nach 30 Tagen unverändert. Die Konzentrationen dieser Serumproteine bleiben bis zum 317. Tag mit gewissen Schwankungen etwa konstant, wobei ein kurzdauernder deutlicher Abfall des Haptoglobins zwischen dem 80. und 122. Tag erwähnenswert ist. Bis zum 80. Tag zeigen die Immunglobuline IgA und IgG einen leichten Anstieg, während IgM auf fast + 50 % des Agw. ansteigt. Diesem Anstieg der Immunglobuline geht zeitlich eine kontinuierliche Erhöhung des β_{1A} -Globulin-Spiegels voraus, der nach anfänglichem Abfall auf - 55 % des Agw. am 10. Tag, bis zum 80. Tag auf + 15 % des Agw. ansteigt. Anschließend fallen alle Immunglobuline bis zum 317. Tag ab.

Mit dem Anstieg der Immunglobuline und des Komplements bis zum 8. Tag und dem anschließenden Abfall derselben Globuline fällt zeitlich eine fragliche Abstoßungsreaktion am 89. Tag zusammen, bei der das Transplantatgebiet deutlich vergrößert ist. Da diese lokale Anschwellung nicht mit einem Anstieg des Serum Kreatinins vergesellschaftet ist und die Schwellung prämenstruell bedingt sein kann, wird keine immunsuppressive Therapie vorgenommen.

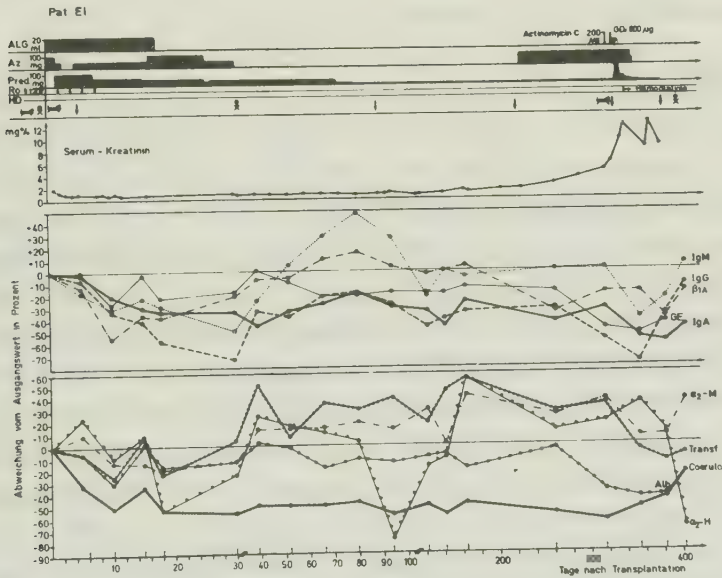


Abbildung 8: Verhalten der Serumproteine nach Nierentransplantation bei Patientin Els.

Nach dem 150. Tag beginnt der Kreatinin -Spiegel zunächst langsam, nach dem 320. Tag stark anzusteigen und erreicht am 337. Tag einen Wert von 12 mg %. Histologisch wird am 222. Tag eine Abstoßungsreaktion und am 332. Tag eine schwere chronische Abstoßungsreaktion diagnostiziert und entsprechend mit erhöhter immunsuppressiver Therapie (100 mg Azathioprin am 227. Tag und insgesamt 80 µg Actinomycin C nach dem 326. Tag) behandelt. Da diese Therapie keinen Erfolg bringt, muß die Patientin hämodialysiert und am

380. Tag transplantatektomiert werden.

Nach dem 317. Tag zeigen alle Serumproteine mit Ausnahme von β_{1A} -Globulin, α_2 -Makroglobulin und Coeruloplasmin eine absteigende Tendenz. Nach dem 355. Tag steigen alle Serumproteine wieder deutlich an mit Ausnahme von α_2 -Haptoglobin, dessen Spiegel am Ende der Untersuchungszeit mit - 70 % des Ausgangswertes deutlich vermindert ist.

4.3.2.5. Patientin Ges. E., 28 Jahre

Anamnese:

Kinderkrankheiten: Keuchhusten, Masern, Mumps. Lungenentzündung; rezidivierende Anginen. Anfang 1966: nach Entbindung eines gesunden Mädchens Kopfschmerzen, Müdigkeit, Brechreiz, Polyurie, Polydipsie, Schmerzen in der Lendengegend, Proteinurie. Okt. 1967 Schmerzen in der Nierengegend, Hypertonie 200/120 mm Hg, Hypoproteinämie, Anämie, Eiweiß im Urin; zunehmende Azotämie. März 1969 chronische, dekompensierte Niereninsuffizienz, wahrscheinlich auf dem Boden einer superinfizierten Glomerulonephritis; dekompensierter Hypertonus, renale Anämie, hämorrhagische Diathese, Ulcus duodeni bei Hyperacidität. Intermittierende Peritonealdialysen; Neigung zu Hyperkaliämie. Ab Juli 1969 intermittierende Hämodialysen. Aug. 1969 bilaterale Nephrektomie (hist. Befund: chron. destruktive bilaterale Nephritis im Endstadium mit hochgradiger vaskulärer Komponente), trunculäre Vagotomie und Pyloroplastik, Appendektomie, Tubendurchtrennung und Ligatur bds. . Dez. 1969 stetig zunehmender Ascitis mit ungeklärter Ursache. Aug. 1970 Operation eines Konglomerattumors des Darmes als Folge einer vorausgegangenen Laparatomieperitonitis nach Peritonealdialyse. 7. 11. 1970: Nierentransplantation (re. Leichenniere in li. Fossa iliaca).

Klinischer Verlauf und Verhalten der Serumproteine:

Die immunsuppressive Behandlung wird eingeleitet mit 150 mg Azathioprin, welches am 2. postoperativen Tag auf 50 mg reduziert wird bei gleichzeitiger Gabe von 100 mg Prednisolon. Außerdem wird das Transplantat insgesamt

viermal mit je 120 r lokal bestrahlt. Wegen mangelhafter Urinausscheidung bis zum 12. Tag und stark erhöhter Serum-Kreatinin-Werte um 9 mg % wird die Patientin zweimal hämodialysiert. Am 3. Tag wird eine Relaparatomie wegen einer postoperativen Blutung vorgenommen. Während der ersten 10 Tage bekommt die Patientin insgesamt 1750 ml gewaschene Erythrocyten, 1000 ml Vollblut und etwa 500 ml Humanalbumin.

Am 3. Tag findet sich eine leichte Verminderung der Immunglobuline IgA und IgM, sowie von α_2 -Makroglobulin und β_{1A} -Globulin, die beide bis zum 6. postoperativen Tag auf unter - 20 % ihres Ausgangswertes sinken. IgG, Transferrin und das Gesamteiweiß ändern sich während der ersten 6 Tage kaum. Dagegen ist für Albumin, Coeruloplasmin und α_2 -Haptoglobin ein Anstieg bis zum 6. Tag zu verzeichnen. Während Albumin bis zum 10. Tag weiter ansteigt (+ 64 % des Agw.) und diesen Wert bis zum 20. Tag beibehält, sinken die Spiegel von α_2 -Haptoglobin und Coeruloplasmin nach dem 3. Tag bis auf - 97 % (20. Tag) bzw. - 33 % (10. Tag) des Agw.. Zwischen dem 3. und 10. Tag zeigen die Immunglobuline IgM und IgG ein gegensätzliches Verhalten: der IgG-Spiegel sinkt vom Ausgangswert um - 42 % ab, während IgM von - 28 % auf + 40 % über den Agw. ansteigt. Zwischen dem 10. und 20. Tag ist für alle Serumproteine außer α_2 -Haptoglobin eine einheitliche geringgradige Tendenz zum Anstieg, parallel zum Anstieg des Gesamteiweiß, zu verzeichnen.

Am 23. Tag muß die Patientin wegen einer Hämorrhoidalthrombose operiert werden. Intraoperativ kommt es zu einem Herzstillstand, der erst nach wenigen Minuten behoben werden kann; nach einigen Stunden kommt die sistierende Urinausscheidung wieder in Gang. Die Patientin erlangt postoperativ ihr Bewußtsein nicht wieder zurück; praktisch totaler Ausfall der corticalen Funktionen mit noch erhaltenen subcorticalen Resten; apallisches Syndrom. Am 39. Tag verstirbt die Patientin an Herz- und Kreislaufversagen. Histologisch zeigt die Niere relativ geringe Zeichen einer akuten (zellulären) Transplantatabstoßung.

Zwischen dem 20. und 32. Tag bleibt IgM unverändert um + 60 % über dem AgW.. IgA, β_{1A} -Globulin, Albumin, Transferrin, α_2 -Makroglobulin und das

Gesamteiweiß nehmen zwischen 15 und 50 % ab. Nur die IgG-, Coeruloplasmin- und α_2 -Haptoglobin-Spiegel steigen etwas an. Bis zum 37. Tag, d. h. 2 Tage vor dem Exitus steigen die Konzentrationen aller Serumproteine, vor allem IgM und α_2 -Haptoglobin an. Nur der Serumspiegel von Coeruloplasmin bleibt unverändert. Während des gesamten Verlaufs zeigen Coeruloplasmin und Transferrin ein gegensätzliches Verhalten.

4.3.2.6. Patientin Gir. E., 31 Jahre

Anamnese:

Kinderkrankheiten: Masern, Scharlach, Diphtherie, Windpocken. Mit 9 Jahren rechte Niere erkrankt, nicht mehr funktionstüchtig. Hilusdrüsen-Tbc. 1959 Adnexitis. 1960 und 1965: Schwangerschaftsnephropathie mit Oedemen und Hypertonie. 1967 Nierensteine. April 1968 Müdigkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen, Hypertonie 250/170 mm Hg. Diagnose einer chronischen Nephritis mit beginnender Dekompensation, Retinopathia angiospastica, beginnende Linksherzinsuffizienz. Mai 1968 schweres Lungenödem, nephrogene Anämie, erhebliche Azotämie (Harnstoff-N 155 mg %, Kreatinin 30 mg %). Peritonealdialysen.

September 1968 intermittierende Hämodialysen; bilaterale Nephrektomie und Appendektomie.

29. 10. 1969 Nierentransplantation (linke Leichenniere in rechte Fossa iliaca).

Klinischer Verlauf und Verhalten der Serumproteine:

Die postoperative immunsuppressive Therapie besteht in der Gabe von ALG (tägl. 20 ml), Azathioprin (mittlere Dosierung 75 mg) bis zum 19. Tag und ab dem 2. postop. Tag von Prednisolon (anfänglich 100 mg, dann 50 mg). Außerdem wird das Transplantat viermal mit je 120 r bestrahlt. Wegen der geringen Urinmengen um 100 ml/Tag und der hohen Kreatinin-Werte um durchschnittlich 10 mg % wird die Patientin zweimal hämodialysiert. Eine Nierenpunktion am 5. postop. Tag deutet auf das Vorliegen einer Schockniere ohne Anzeichen einer Abstoßung hin. Wegen der Ausbildung einer Leukopenie und

Erhöhung der SGOT auf 27 mU/ml wird die Azathioprin-Dosis am 20. Tag reduziert und schließlich abgesetzt. Aus diesem Grunde wird auch die ALG-Behandlung kurzzeitig unterbrochen.

Bis zum 30. Tag, d. h. bis zu einem Zeitpunkt, an dem das Kreatinin nahezu normale Werte erreicht, fällt die IgM-Konzentration auf - 37 % des Agw. ab. IgA nimmt im selben Zeitraum auf + 86 % zu und fällt bis zum 51. Tag wieder auf + 20 % des Agw. ab. Der β_{1A} -Globulin-Spiegel bleibt bis zum 51. Tag bis auf eine geringe Abnahme am 30. Tag auf - 20 % des Agw. konstant. Vom 30. Tag an kommt es bis zum 79. Tag zu einer Zunahme der IgM- und β_{1A} -Globulin-Spiegel auf nahezu + 100 % des Agw.. Auch IgA, IgG und das Gesamteiweiß nehmen etwas zu.

Am 85. Tag tritt eine Abstoßungsreaktion mit leichtem Anstieg des Serum-Kreatinins auf, die mit 200 μ g Actinomycin C und 150 mg Prednisolon behandelt wird.

Nach Einsetzen der Therapie kommt es zu einer Abnahme von IgM und β_{1A} -Globulin um nahezu 35 % bis zum 93. Tag und einem anschließenden Wiederanstieg bis zum 107. Tag. Bis zu diesem Zeitpunkt steigen auch die Spiegel der Immunglobuline IgA und IgG an.

Am 117. Tag wird eine erneute Abstoßungsreaktion diagnostiziert und entsprechend mit hohen Dosen Prednisolon (zweimal je 150 mg in abfallenden Dosen) und insgesamt 1 mg Actinomycin C behandelt.

Dabei kommt es zu einem starken Abfall der β_{1A} -Globulin- und vor allem der IgM-Konzentration, sowie des Gesamteiweiß bis zum 120. Tag. Dagegen steigen die Werte für IgA und IgG weiterhin an. IgG fällt erst am 120. Tag deutlich ab, ebenso wie IgA, das bis zum 250. Tag kontinuierlich zum Ausgangswert zurückkehrt und sich im weiteren Verlauf nicht mehr ändert. Nach Überwindung der Abstoßungsreaktion kommt es wiederum zu einer Zunahme von IgG, IgM und β_{1A} -Globulin bis zum 182. Tag.

Von diesem Zeitpunkt an steigt das Serum-Kreatinin stetig an. Gleichzeitig wird die Patientin mit 100 mg Azathioprin und mehrmals mit erhöhten Gaben von Prednisolon behandelt. Mittels einer Myelotomie wird am 410. Tag eine

subtotale Markatrophie und osteoklastische Knochenumbauteigerung wie bei einem Hyperparathyreoidismus diagnostiziert. Deswegen wird die Azathioprin-Dosis auf 50 mg reduziert bei Erhöhung der Prednisolon-Dosis auf 50 mg. Am 414. Tag wird histologisch eine chron. Abstoßungsreaktion festgestellt. Die Patientin wird 10 Tage lang mit 20 ml ALG behandelt. Ein immunsuppressiver Therapieversuch mit hohen Gaben von Spironolacton und Aldosteron muß wegen starken Erbrechens abgesetzt werden.

Vom 182. Tag an nehmen alle drei Immunglobuline kontinuierlich ab, wobei IgM am stärksten abfällt. Der β_{1A} -Globulin-Spiegel fällt nach dem 182. Tag vorübergehend deutlich ab und bleibt nach dem 267. Tag um etwa + 50 % des Agw. erhöht. Über das Verhalten der übrigen Serumproteine s. Abb. 9.

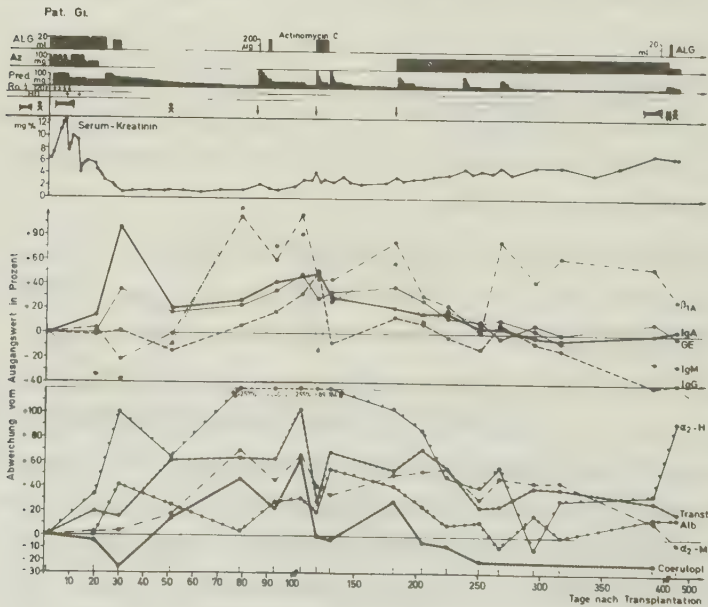


Abbildung 9: Verhalten der Serumproteine nach Nierentransplantation bei Patientin Gir.

4.3.2.7. Patient Han. A., 34 Jahre

Anamnese:

1966 Tonsillektomie. Seit März 1970 Magenbeschwerden, Erbrechen, Unverträglichkeit von fetten Speisen, Schwindelanfälle, Kopfschmerzen, Schmerzen im linken Nierenlager. Mai 1970 Niereninsuffizienz bei subakuter Glomerulonephritis; urämische Gastritis; Hypertonie (RR 210/110 mm Hg). Juni 1970 intermittierende Hämodialysen.

13. 1. 1971: Nierentransplantation (li. Niere des Bruders in re. Fossa iliaca), bilaterale Nephrektomie und Appendektomie.

Klinischer Verlauf und Verhalten der Serumproteine:

Der Patient wird nach der Transplantation mit tägl. 20 ml ALG, 150 mg Azathioprin und ab dem 2. postoperativen Tag mit 100 mg Prednisolon behandelt. Außerdem wird das Transplantat viermal lokal bestrahlt. Postoperativ scheidet der Patient spontan Urin aus; das Serum Kreatinin fällt auf 1 mg % ab. Am 10. Tag wird die ALG-Behandlung wegen eines aufgetretenen Schüttelfrostes für 2 Tage abgesetzt. Nach dem 16. Tag können präzipitierende Antikörper gegen ALG nachgewiesen werden. Der postoperative Verlauf ist während der untersuchten Zeit von 49 Tagen komplikationslos.

Trotz konstanter Gaben von immunsuppressiven Substanzen kommt es zu einem ständigen Anstieg der Konzentrationen von IgM und IgG bis zum 42. Tag (IgM + 48 %, IgG + 93 % des Agw.). Diese Werte bleiben bis zum 49. Tag konstant. Außer einer geringen Abnahme am 2. Tag, bleibt die IgA-Konzentration konstant. Der β_{1A} -Spiegel fällt bis zum 26. Tag auf - 46 % des Agw. ab und steigt bis zum 49. Tag um 36 % an. Der Gesamteiweißgehalt ändert sich bis zum 26. Tag nicht, steigt dann aber im weiteren Verlauf auf + 36 % des Agw. an. Transferrin und Coeruloplasmin zeigen ein auffallend gegensätzliches Verhalten. Coeruloplasmin steigt bis zum 6. Tag auf + 48 % an und fällt danach kontinuierlich zur Ausgangskonzentration ab. Der Transferrin-Spiegel dagegen ist am 6. Tag um - 18 % des Agw. erniedrigt und steigt im weiteren Verlauf auf + 68 % des Agw. an. α_2 -Makroglobulin sinkt bis zum 16. Tag auf - 30 % ab und behält diesen

Wert bei. Die größten Schwankungen weist α_2 -Haptoglobin auf: am 2. Tag ist es auf + 88 % erhöht, sinkt bis zum 16. Tag auf - 21 % ab, erreicht am 42. Tag mit + 127 % seinen höchsten Wert und fällt dann bis zum 49. Tag auf - 64 % des Ausgangswertes ab.

4.3.2.8. Patient Kug. A., 32 Jahre

Anamnese:

In der Kindheit häufig Mandelentzündungen. 1959 Tonsillektomie; Feststellung einer Proteinurie und Diagnose einer chronischen Nierenentzündung. 1965 Diarrhoen, verschwommenes Sehen, Hypertonie (250/140 mm Hg). Mai 1970 starker Druck in der Magengegend, Stechen im Thorax bei starker Inspiration, Ruhe-Dispnoe, Orthopnoe; Peritonealdialysen. Ab Juni 1970 intermittierende Hämodialysen.

12. 1. 1971: Nierentransplantation (li. Leichenniere in re. Fossa iliaca), bilaterale Nephrektomie und Appendektomie.

Klinischer Verlauf und Verhalten der Serumproteine:

Die initiale immunsuppressive Behandlung besteht in der Gabe von tägl. 20 ml ALG, 150 mg Azathioprin, das am 3. postop. Tag auf 100 mg reduziert wird, 100 mg Prednisolon ab dem 2. Tag post transpl. und in einer viermaligen lokalen Transplantatbestrahlung. Wegen einer 6 Tage lang anhaltenden anurischen Phase und erhöhter Kreatinin-Werte um 12 mg % bis zum 17. Tag wird der Patient dreimal hämodialysiert, wonach die Urinproduktion deutlich ansteigt. In dieser Zeit kommt es gehäuft zu Blutentleerungen aus der Blase, weswegen der Patient mehrmals Infusionen von Human-Albumin und gewaschenen Erythrocyten bekommt. Am 7. postop. Tag wird eine Abstoßungsreaktion diagnostiziert. Histologisch handelt es sich um eine schwere akute, fast perakute Abstoßung mit herdförmiger Rindennekrose und mit zellhaltigem Ödem in einem Interlobulärarterienast. Die erhöhte immunsuppressive Therapie besteht in der Gabe von tägl. 200 mg Prednisolon, 100 mg Azathioprin, insges. 400 μ g und vom 13. bis 18. Tag 40 ml ALG. Schüttelfröste nach ALG am 24.

und 26. Tag führen zur Absetzung der ALG-Therapie. Vom 6. Tag an können über die gesamte Untersuchungsdauer von 62 Tagen präcipitierende Antikörper gegen ALG nachgewiesen werden. Am 28. Tag tritt eine Sepsis auf.

Am 3. Tag sind die Spiegel fast aller Serumproteine, außer IgG, Coeruloplasmin und α_2 -Haptoglobin, erniedrigt. Dies trifft vor allem für β_{1A} -Globulin zu (- 57 % des Agw.), während die übrigen Serumproteine zwischen - 8 % (IgA) und - 30 % des Agw. (IgM und α_2 -Makroglobulin) erniedrigt sind. Die IgM-Konzentration steigt bis zum 10. Tag steil auf + 142 % an und fällt bis zum 30. Tag wieder zum Ausgangswert ab. Der IgG-Spiegel steigt bis zum 6. Tag auf + 30 % an und fällt bis zum 30. Tag um 60 % ab. IgA ist abgesehen von einem Anstieg über den Ausgangswert am 6. Tag, bis zum 20. Tag leicht erniedrigt und steigt im weiteren Verlauf bis zum 62. Tag kontinuierlich an. Bis zum 48. Tag steigen die Konzentrationen der Immunglobuline IgM und IgG auf + 65 % des Agw. an; im weiteren Verlauf bleibt IgG konstant, während IgM um weitere 20 % ansteigt. Der Gesamteiweiß-Gehalt bleibt während der gesamten Untersuchungsdauer gegenüber dem Ausgangswert leicht vermindert. Der β_{1A} -Spiegel des Serums erreicht am 62. Tag wieder den Ausgangswert. Coeruloplasmin, das am 3. Tag + 45 % erhöht ist, erreicht am 10. Tag wieder den Ausgangswert, steigt bis zum 48. Tag auf nahezu + 50 % an und erlangt am 62. Tag wieder den Wert vor der Transplantation. α_2 -Makroglobulin fällt bis zum 10. Tag auf - 55 % ab und steigt bis zum 62. Tag kontinuierlich auf + 28 % des Agw. an. Albumin und Transferrin bleiben nach dem 10. Tag um - 30 % erniedrigt. Die größten Schwankungen zeigt α_2 -Haptoglobin: nach einer Erhöhung um 100 % am 15. Tag fällt es bis zum 48. Tag auf - 60 % ab; am Ende der Untersuchungszeit ist es um + 70 % gegenüber dem Wert vor der Transplantation erhöht.

4.3.2.9. Patient Lem. M., 18 Jahre

Anamnese:

Mit 5 Jahren Kinderlähmung, völlige Ausheilung; Milchnunverträglichkeit, Pflasterallergie. Juni 1969 wiederholtes Erbrechen, Bauchschmerzen, Übel-

keit, Bewußtlosigkeit, Verwirrheitszustände mit Krampfanfällen, Nystagmus, Pfötchenstellung; Hypertonie 180/100 mm Hg. Juli 1969 hochgradig dekompensierte Niereninsuffizienz (Nierenbiopsie: nekrotisierende Vaskulitis entsprechend einer Hypersensitivitätsangiitis mit nekrotisierender Glomerulitis). Peritonealdialysen, dann intermittierende Hämodialysen; Shunt-Infektion mit Klebsiellen und hämolysierenden Staphylokokken mit Sepsis. Sept. 1969 maligner Hypertonus, Stauungspapille, rechtsseitige Ablatio retinae; Splenomegalie. Bilaterale Nephrektomie, Appendektomie und Splenektomie. Normalisierung des Blutdrucks. Dez. 1969 Staphylokokkensepsis.

10. 1. 1970: Nierentransplantation (re. Leichenniere in li. Fossa iliaca).

Klinischer Verlauf und Verhalten der Serumproteine:

Die anfänglich immunsuppressive Therapie besteht in der Gabe von 20 ml ALG (20 Tage), 100 mg Azathioprin, 100 mg Prednisolon ab dem 2. Tag nach der Transplantation und einer viermaligen lokalen Transplantatbestrahlung. Die Diurese kommt erst am 6. postoperativen Tag in Gang, so daß der Patient, der bis zum 10. Tag stark erhöhte Kreatinin-Werte (13 mg %) zeigt, dreimal hämodialysiert wird.

Bis zum 16. Tag kommt es zu einem kontinuierlichen Abfall aller drei Immunglobuline, besonders des IgM, während sich IgG und IgA in den ersten 5 bzw. 10 Tagen nicht ändern. Ebenfalls zu einem Konzentrationsabfall bis zum 16. Tag kommt es bei den Serumproteinen α_2 -Makroglobulin, Coeruloplasmin, Albumin und beim Gesamteiweiß. Einen gegenüber dem Ausgangswert erniedrigten Wert zeigen auch β_{1A} -Globulin und α_2 -Haptoglobin, die nach einem anfänglichen Abfall um etwa 40 % bis zum 10. bzw. 5. Tag, eine ansteigende Tendenz zeigen. Während alle beschriebenen Serumproteine am 16. Tag zwischen - 20 % und - 50 % ihres Agw. erniedrigt sind, weist nur Transferrin einen um über + 40 % erhöhten Spiegel auf. Bis zum 47. Tag zeigen alle Plasmaproteine einschließlich Gesamteiweiß eine deutlich ansteigende Tendenz; IgG, Albumin, Transferrin und das Gesamteiweiß jedoch erst nach einem weiteren deutlichen Abfall zwischen dem 16. und 20. Tag.

Am 28. Tag kommt es zu einer Klebsiellen-Sepsis bei elektrophoretisch gesichertem Antikörpermangelsyndrom, die sich trotz hochdosierter antibiotischer Therapie nicht beherrschen läßt. Die Nierenfunktion verschlechtert sich am 37. Tag (Harnstoff-N 107 mg %, Kreatinin 9,1 mg %). Die Nierenpunktion ergibt eine akute Abstoßungsreaktion, die mit hohen Dosen Actinomycin C, Prednisolon und Azathioprin behandelt wird, so daß am 47. Tag Kreatinin 2,0 mg % und Harnstoff-N 17 mg betragen. Am 49. Tag stellen sich starke Magenschmerzen, Hämatemesis und Meläna ein. Unter dem Verdacht eines Ulcus wird am 55. Tag eine Vagotomie und Pyloroplastik vorgenommen. Die weiterbestehenden gastrointestinalen Blutungen werden mit Infusionen von Albumin, gewaschenen Erythrocyten, Throbocytenkonzentrat, Fibrinogen und Vollblut behandelt. Die septischen Fieberschübe bleiben weiterhin bestehen. Außerdem steigen die Serum-Kreatininwerte auf 6 mg % an, die jedoch nach Gabe von tägl. 600 mg Spironolacton auf 3 mg % absinken.

Nach dem 47. Tag sinken alle Serumproteine bis zum 66. Tag deutlich ab: Transferrin, Albumin, IgA und das Gesamteiweiß auf etwa - 40 % und IgG, IgM, β_{1A} -Globulin, α_2 -Makroglobulin, α_2 -Haptoglobin und Coeruloplasmin auf etwa - 70 % des Ausgangswertes vor der Transplantation.

Am 66. Tag verstirbt der Patient im Herz-Kreislaufversagen bei Blutungsschock und Sepsis. Histologisch zeigt die Transplantatnieren Zeichen einer mäßigen chronischen Abstoßungsreaktion und einen anämischen Niereninfarkt.

4.3.2.10. Patient Mad. K., 19 Jahre

Anamnese:

Der Patient war nie ernsthaft krank. Januar 1969 erstmalig Beschwerden mit Nierenlagerschmerzen; RR 170/100 mm Hg. März 1969 klinisch: nephrotisches Syndrom; histologisch: mittelschwere, subakute proliferative interkapilläre Glomerulonephritis. Juni 1969 zunehmende Niereninsuffizienz. Dezember 1969 Peritonealdialysen. Medikamentös nicht mehr zu beherrschender Hypertonus mit Werten bis 250 mm Hg systolisch; schwere Augenhintergrundsveränderungen (fast völlige Erblindung). Restdiurese 200 ml täglich. März 1970 intermittierende Hämodialysen. Bilaterale Nephrektomie, trunculäre Vagotomie

und Pyloroplastik wegen Hyperazidität.

15. 12. 1970: Nierentransplantation (li. Leichenniere in re. Fossa iliaca).

Klinischer Verlauf und Verhalten der Serumproteine:

Die anfängliche immunsuppressive Therapie besteht aus 20 ml ALG (28 Tage), 150 mg Azathioprin, 100 mg Prednisolon ab dem 2. postoperativen Tag und viermaliger lokaler Transplantatbestrahlung mit je 120 r. Während der ersten 28 Tage besteht eine komplette Anurie, so daß der Patient insgesamt siebenmal hämodialysiert werden muß.

Bis zum 8. Tag nach der Transplantation kommt es zu einem Anstieg von IgG auf + 40 % des Ausgangswertes, während sich die übrigen Serumproteine mit gewissen Schwankungen nicht ändern. Nach dem 8. Tag zeigen alle Proteine bis zum 24. Tag eine Tendenz zum Abfall.

Am 27. Tag wird wegen Verdachts einer Abstoßungsreaktion die Azathioprin- und Prednisolondosis auf je 100 mg erhöht.

Zwischen dem 24. und 36. Tag schwanken IgG, α_2 -Haptoglobin und das Gesamteiweiß um den Ausgangswert. IgA und α_2 -Makroglobulin bleiben auf etwa - 35 % des Agw. erniedrigt. Während IgM und Transferrin ihre absteigende Tendenz beibehalten, steigen die Serumspiegel von β_{1A} -Globulin und Coeruloplasmin fast bis zu ihrem Ausgangswert an.

Nach dem Auftreten eines paralytischen Ileus mit anschließender Relaparatomie wird reichlich nekrotisches Gewebe im Transplantatbett abgesaugt. Es kommt zu einer völligen Anurie und einer Urinausscheidung ins Retroperitoneum. Am 42. Tag wird das Transplantat entfernt. Postoperativ kommt es zu einer Blutung aus dem Transplantatbett bei Thrombocytopenie. Am 45. Tag verstirbt der Patient an einer generalisierten Cytomegalie.

4.3.2.11. Patient Mil. S., 26 Jahre

Anamnese:

Kinderkrankheiten: Mumps, Scharlach. 1954 Schmerzen in der Nierengegend. 1961 Appendektomie. Bis 1963 jährlich Tonsillitiden, jedoch keine Tonsillek-

tomie. 1963 Diagnose beidseitiger Nierencysten; rechtsseitige Nierenbeckenplastik mit Polresektion. 1964 abszedierende Pyelonephritis links mit Urosepsis; Nephrektomie links. 1966 zunehmende Übelkeit mit Brechreiz; 1968 Schwindelanfälle. Anfang 1969 Schmerzen im Magen-, Leber- und Nierenregion, starkes Erbrechen, kirschroter Urin; Hypertonie (270/160 mm Hg), Retinopathie mit beginnender Erblindung. Mai 1969 Nephrektomie rechts (hist. Befund: chron. Glomerulonephritis mit Exacerbation und Gefäßveränderungen entsprechend einer malignen Nephrosklerose), Vagotomie und Pyloroplastik. Intermittierende Hämodialysen (insges. ca. 147). Parotitis. Nov. 1969 Herpes zoster.

5. 8. 1970: Nierentransplantation (li. Leichenniere in re. Fossa iliaca).

Klinischer Verlauf und Verhalten der Serumproteine:

Die immunsuppressive Therapie wird eingeleitet mit 200 mg Azathioprin, das am 2. und 3. postoperativen Tag kurzzeitig auf 100 mg reduziert wird und mit 100 mg Predniloson ab dem 2. Tag nach der Transplantation. Außerdem wird das Transplantat insgesamt viermal mit je 120 r lokal bestrahlt. Wegen einer postoperativen Anurie wird der Patient insgesamt dreimal hämodialysiert. Nach dem 9. Tag sinkt das Serum-Kreatinin von 9,5 mg % auf 1,1 mg % am 36. Tag ab.

Bis zum 5. Tag ist ein Anstieg von IgM, β_{1A} -Globulin und α_2 -Haptoglobin zu verzeichnen (+ 50 % bzw. + 30 % bzw. + 90 % des Agw.). Diese drei Serumproteine erreichen am 13. Tag wieder ihren Ausgangswert. Zum selben Zeitpunkt sind die Immunglobuline IgA und IgG, sowie Transferrin, Albumin und das Gesamteiweiß nach anfänglichem Absinken ihrer Spiegel am 2. Tag und Rückkehr zum Ausgangswert am 9. Tag, um etwa - 10 % des Agw. erniedrigt; Coeruloplasmin und α_2 -Makroglobulin sind mit - 30 % am stärksten erniedrigt. Am 13. Tag kommt es zu einem allgemeinen Anstieg aller Serumproteine um etwa 30 % mit Ausnahme der drei Immunglobuline, die sich nicht verändern; anschließend fallen die gesamten Serumproteine um 10 bis 20 % ab.

Nach dem 36. Tag ist ein kontinuierlicher Anstieg des Kreatinins zu verzeichnen, das bis auf Werte von 10 mg % ansteigt (76. Tag), trotz intensiver immun-

suppressiver Behandlung mit insgesamt 1 mg Actinomycin C und 150 mg Prednisolon tägl.. Histologisch handelt es sich um eine nicht sehr schwere Abstoßungsreaktion mit im Vordergrund stehendem interstitiellem Ödem. Am 70. Tag wird eine kombinierte Behandlung mit Spironolacton (1600 mg tägl.) und Aldosteron (mittl. Dosierung 3 mg tägl.) eingeleitet, die mit Unterbrechungen bis zum 161. Tag mit abfallenden Dosen fortgesetzt wird. Am 94. Tag wird histologisch eine teils chronische, teils perakute Abstoßungsreaktion mit herdförmiger Nierenrindennekrose diagnostiziert. Das Serum-Kreatinin fällt bis zum 100. Tag auf 4,7 mg % ab, steigt dann aber wieder kontinuierlich an, so daß der Patient am 166. Tag wieder ins Hämodialyseprogramm aufgenommen werden muß. Wegen zunehmender Transplantatfunktionseinschränkung, therapeutisch schwer zu beeinflussendem Hypertonus und Vorliegen einer chron. Pyelonephritis (Proteus) mit Gefahr septischer Streuung nach vorübergehend septischen Temperaturen wird am 209. Tag das Transplantat entfernt. Der histologische Befund der Transplantatniere deutet hin auf eine chron. Abstoßung der Niere mit ungewöhnlicher diffuser Papillenspitzennekrose, excessiver Entparenchymisierung des Nierenrindenparenchyms und obliterierender Vasculitis.

Nach dem 28. Tag fallen alle drei Immunglobuline um etwa 15 - 20 % ab, obwohl das Gesamteiweiß um etwa 10 % des Agw. ansteigt. Die übrigen Serumproteine bleiben etwa konstant. Nach dem 70. Tag fallen die Spiegel fast aller Serumproteine ab mit Ausnahme von IgA, welches bis zum 121. Tag kontinuierlich ansteigt (von - 47 % auf - 20 %) und von β_{1A} -Globulin, welches bis zum 82. Tag um 60 % ansteigt, anschließend unter den Ausgangswert absinkt (zwischen dem 121. und 156. Tag), um dann bis zum 203. Tag wieder auf etwa 55 % des Agw. anzusteigen. Identisch wie β_{1A} -Globulin verhält sich auch α_2 -Haptoglobin, dessen Veränderungen ausgeprägter sind. Während des Abfalls von β_{1A} -Globulin steigt die IgM-Konzentration von - 50 % auf + 15 % des Agw. an und fällt im weiteren Verlauf kontinuierlich ab (- 55 % des Agw. am 203. Tag). Die anderen Serumproteine verhalten sich wie das Gesamteiweiß, welches fortan um etwa - 20 % des Agw. erniedrigt bleibt. Nach dem 121. Tag verhält sich der Verlauf von Coeruloplasmin und Transferrin gegen-

sätzlich, so daß Coeruloplasmin am 203. Tag um etwa 20 % gegenüber dem Ausgangswert erhöht ist. Nach der Transplantatektomie fallen die Konzentrationen von β_{1A} -Globulin und α_2 -Haptoglobin deutlich ab, während die Veränderungen der übrigen Serumproteine nicht ausgeprägt sind.

4.3.2.12. Patient Rie. O., 39 Jahre

Anamnese:

Als Kind Scharlach. 1954 Nephritis; Hypertonie, Proteinurie. Tonsillektomie. 1962 Hypertonie 240 mm Hg syst.; Sehstörungen (Retinopathia angiospastica). 1964 Nierenfunktion tubulär etwas eingeschränkt; zunehmende Azotämie. 1968 intermittierende Hämodialysen. Linkshypertrophie, hypertone Encephalopathie (RR 270/140 mm Hg). Bilaterale Nephrektomie (hist. Befund: maligne Nephrosklerose mit Drosselung der Nierenrinde und Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates) und Appendektomie. Ende Juni 1969 erste Nierentransplantation (re. Leichenniere in li. Fossa iliaca).

Sofortige Urinausscheidung (2750 ml, später zwischen 1000 und 1700 ml). Immunsuppressive Therapie mit 20 ml ALG, 100 mg Azathioprin, 100 mg Prednisolon und viermaliger lokaler Transplantatbestrahlung mit je 120 r. Sept. 1969 leichte Abstoßungskrise, die durch intensive Immunsuppression unterdrückt wird. Nachweis eines wahrscheinlich steroidinduzierten Duodenalulcus mit sekundärer Divertikelbildung, schwerem Kreislaufschock und ischiämischer Nekrose des Transplantats. Trunculäre Vagotomie mit Pyloroplastik. Okt. 1969 Entfernung des funktionslosen Nierentransplantats; intermittierende Hämodialysen.

13. 5. 1970: 2. Nierentransplantation (li. Leichenniere in re. Fossa iliaca).

Klinischer Verlauf und Verhalten der Serumproteine:

Bei diesem Fall handelt es sich um einen Patienten, bei dem zum zweiten Mal eine Nierentransplantation durchgeführt wird. Die immunsuppressive Therapie besteht anfänglich in der Gabe von 200 mg Azathioprin, das am zweiten postoperativen Tag auf 100 mg reduziert wird, bei gleichzeitiger Gabe von 100 mg

Prednisolon und in einer fünfmaligen lokalen Transplantatbestrahlung mit je 120 r. Die bereits intraoperativ einsetzende Urinproduktion nimmt in den folgenden Tagen stets weiter ab, während das Serum-Kreatinin auf über 14 mg % steigt, so daß mehrere Hämodialysen notwendig werden. Bereits am 7. Tag wird klinisch und histologisch eine Abstoßungsreaktion diagnostiziert. Die eingeleitete immunsuppressive Behandlung mit insgesamt 1 mg Actinomycin C, tägl. 200 mg Prednisolon, 100 g Azathioprin und anschließend 1000 mg Spironolacton bleibt erfolglos, so daß das Transplantat am 18. Tag entfernt werden muß.

IgM zeigt nach einer anfänglichen unbedeutenden Konzentrationsverringerung zwischen dem 6. und 12. Tag eine deutliche Zunahme (90 % über Agw.), welcher eine geringe Abnahme bis zum 16. Tag, d. h. zwei Tage vor der Transplantatektomie folgt. IgA steigt bis zum 12. Tag kontinuierlich auf 30 % über den Agw. an, um dann wieder auf den ursprünglichen Wert abzufallen. IgG zeigt ein ähnliches Verhalten: es steigt als erstes Immunglobulin bereits am 2. Tag auf 50 % an, um bis zum 12. Tag, nach einem kurzzeitigen Abfall am 6. Tag, auf über 60 % seines ursprünglichen Wertes anzusteigen. Auch der IgG-Spiegel nimmt bis zum 16. Tag wieder ab. Ein identisches Verhalten wie die Immunglobuline zeigen auch α_2 -Haptoglobin und α_2 -Makroglobulin. β_{1A} -Globulin, Albumin und der Gesamteiweißgehalt ändern sich bis zum 16. Tag nicht wesentlich. Das Verhalten von Coeruloplasmin und Transferrin ist spiegelbildlich; während Transferrin nach einer anfänglichen Abnahme am 2. Tag bis zum 16. Tag allmählich ansteigt, nimmt Coeruloplasmin nach anfänglicher Erhöhung seines Spiegels im gleichen Zeitraum wieder ab.

Nach der Transplantatektomie am 18. Tag wird der Patient zweimal wöchentlich hämodialysiert.

Zwischen dem 16. und 20. Tag zeigen die Serumproteine außer α_2 -Makroglobulin und Transferrin, deren Spiegel sinken und Coeruloplasmin, welches spiegelbildlich zu Transferrin ansteigt, keine wesentlichen Veränderungen.

Die Immunglobuline zeigen in ihrem weiteren Verlauf, d. h. bis zum 101. Tag nach der Transplantatektomie, keine starken Konzentrationsveränderungen mit Ausnahme eines kontinuierlichen IgM-Abfalls bis zum 51. Tag nach der Trans-

plantation bzw. 33. Tag nach der Transplantatentfernung (von + 50 % auf - 25 % des Agw.) und dessen kontinuierlichem Wiederanstieg auf + 50 %. Die Konzentration der drei Immunglobuline ist 101 Tage nach der Nephrektomie etwa gleich hoch wie vor der Transplantatentfernung, jedoch höher als vor der Transplantation. Der Spiegel des β_{1A} -Globulins bleibt bis zum 44. Tag etwa konstant und nimmt im weiteren Verlauf geringgradig ab. Auch nach der Transplantatektomie zeigen Transferrin und Coeruloplasmin trotz gewisser Schwankungen ein gegensätzliches Verhalten bis zum 69. Tag. Diese beiden Proteine erreichen am 69. Tag dieselben Werte wie vor der Transplantation; ihre Veränderung nach dieser Zeit ist gleichsinnig. Albumin und α_2 -Makroglobulin zeigen nach der Transplantatentfernung eine Tendenz zur Zunahme. α_2 -Haptoglobin zeigt starke Schwankungen um den Ausgangswert.

4.3.2.13. Patient Sej. F., 22 Jahre

Anamnese:

Kinderkrankheiten: Masern, Neigung zu grippalen Infekten. Herbst 1968 Müdigkeit, Blässe, Schweißneigung. Dez. 1968 Fieber, Mattigkeit, Kurzatmigkeit, Verdacht auf miliare Lungentuberkulose. Progrediente Azotämie und Anämie. Jan. 1969 Magendarmblutung mit Teerstühlen und Hämatemesis; Vagotomie und Pyloroplastik. Hypertonie 190/120 mm Hg. Nierenbiopsie: perakute extrakapilläre Glomerulonephritis. Intermittierende Hämodialysen (ins. ca. 140); mehrfache Shuntinfektionen. März 1969 bilaterale Nephrektomie (glomerulonephritische Schrumpfnieren) und Appendektomie.

29. 10. 1969: 1. Nierentransplantation: (re. Leichenniere in li. Fossa iliaca).

Klinischer Verlauf und Verhalten der Serumproteine:

1. Transplantation:

Die anfängliche immunsuppressive Behandlung besteht in der Gabe von 20 ml ALG (insg. 20 Tage), 150 mg Azathioprin, 100 mg Prednisolon ab dem 2. postoperativen Tag und einer viermaligen lokalen Transplantatbestrahlung mit je 120 r. Während einer 10tägigen anurischen Phase wird der Patient dreimal

hämodialysiert. Nach dem 16. Tag sinkt das Serum-Kreatinin von 12 mg % auf 2 mg %.

Über den Verlauf der Serumproteine nach der ersten Nierentransplantation kann nichts Sicheres ausgesagt werden, da kein Serum von der Zeit vor der Transplantation zur Verfügung stand. Als Ausgangswert für den weiteren Verlauf bezogen wir uns auf die Konzentrationen der Serumproteine und des Gesamteiweißgehaltes am 20. Tag nach der Transplantation.

Am 48. Tag wird eine Abstoßungsreaktion wegen Anstieg des Blutdrucks auf 180/100 mm Hg und des Serum-Kreatinins von 2,7 mg % auf 4 mg % angenommen, die mit hohen Gaben von Actinomycin C (0,2 mg), 100 mg Prednisolon und 50 mg Azathioprin behandelt wird.

Am 41. Tag kommt es zu einem Anstieg und am 47. Tag zu einem Abfall von IgM, IgG, α_2 -Makroglobulin, Coeruloplasmin, Transferrin und α_2 -Haptoglobin, während Albumin und das Gesamteiweiß zwischen dem 41. und 65. Tag ansteigen. Nur IgA und β_{1A} -Globulin fallen in diesem Zeitraum gleichmäßig ab.

Nach dem 105. Tag kommt es zu einer progredienten Verminderung der Ausscheidungsfähigkeit und einem kontinuierlichen Anstieg des Serumkreatinins auf 22,5 mg %. Histologisch handelt es sich um eine Kombination von schwerer chronischer Abstoßung mit vaskulärer Beteiligung, interstitiellen Fibrose und einem Rezidiv der Grundkrankheit, so daß der Patient ab dem 140. Tag wieder hämodialysiert werden muß. Da sich trotz hochdosierter immunsuppressiver Therapie mit tägl. 0,1 mg Actinomycin C und 100 mg Prednisolon die Funktion des Transplantats nicht bessert, wird es am 161. Tag entfernt.

Die IgM-Konzentration steigt vom 105. - 131. Tag um etwa 140 % an, um dann bis zum 147. Tag wieder auf den Ausgangswert vom 20. Tag abzusinken. Im selben Zeitraum zwischen dem 105. und 147. Tag sinken alle Plasmaproteine außer α_2 -Haptoglobin ab. Letzteres Protein steigt während dieser Zeit deutlich an.

Nach der Transplantatektomie steigen β_{1A} -Globulin IgG, IgA, Coeruloplasmin und das Gesamteiweiß wieder an, während die IgM- und α_2 -Haptoglobin-

spiegel abnehmen. Albumin, α_2 -Makroglobulin und Transferrin zeigen keine wesentlichen Veränderungen. Im weiteren Verlauf zeigt lediglich α_2 -Haptoglobin stärkere Schwankungen. Die übrigen Serumproteine einschließlich der Immunglobuline bleiben konstant.

2. Transplantation:

Die anfänglich immunsuppressive Therapie besteht in 100 mg Azathioprin, 100 mg Prednisolon ab dem 2. postoperativen Tag und einer viermaligen lokalen Transplantatbestrahlung mit je 120 r am 2., 4., 6. und 8. Tag. In den ersten 6 Tagen ist das Serumkreatinin stets erhöht (um 14 mg %), so daß der Patient einmal hämodialysiert wird. Nach 14 Tagen liegt der Kreatinin-Wert bei 1,6 mg %. Unter dem Verdacht einer Abstoßungskrise wird der Patient ab dem 13. Tag mit insgesamt 1 mg Actinomycin C und erhöhten Dosen von Azathioprin und Prednisolon behandelt.

Im Verlauf der 2. Transplantation zeigen alle Immunglobuline, β_{1A} -Globulin, Coeruloplasmin und α_2 -Haptoglobin eine Tendenz zur Abnahme, wenn man von den Schwankungen der ersten Phase bis zum 8. Tag absieht. IgM zeigt bis zum 8. Tag eine Zunahme um 30 % über den Agw., um bis zum 21. Tag wieder auf den ursprünglichen Wert abzufallen. Die übrigen Serumproteine bleiben trotz der hohen immunsuppressiven Therapie um ihren Ausgangswert konstant.

Wegen der Verschlechterung der Transplantatfunktion wird der Patient am 56. Tag mit 100 mg Azathioprin und 200 mg Spironolacton behandelt. Daraufhin steigen die Konzentrationen von IgM, IgA, β_{1A} -Globulin und α_2 -Haptoglobin an, während die Plasmaspiegel von IgG, Albumin, Coeruloplasmin und das Gesamteiweiß leicht abfallen.

4.3.2.14. Patientin Str. M., 31 Jahre

Anamnese:

Kinderkrankheiten: Masern, Keuchhusten, Mumps. 1956 Pyelonephritis mit Brennen beim Wasserlassen; RR 180/90 mm Hg. 1959 Schwangerschaftsnephropathie mit Proteinurie, Ödemen, Hypertonie, Polydipsie, starker Mü-

digkeit und Abgeschlagenheit. 1964 erneute Schwangerschaft (Totgeburt im 6. Monat) mit Proteinurie, Hypertonie und Ödemen; danach Urämie. Wiederholter Krankenhausaufenthalt wegen Niereninsuffizienz. Seit Juni 1970 intermittierende Hämodialysen. Juli 1970 bilaterale Nephrektomie, Splenektomie und Appendektomie.

7. 11. 1970: Nierentransplantation (li. Leichenniere in re. Fossa iliaca).

Klinischer Verlauf und Verhalten der Serumproteine:

Die immunsuppressive Therapie nach der Nierentransplantation besteht in der Gabe von 150 mg Azathioprin, vom 2. postoperativen Tag an von 100 mg Prednisolon und viermaliger lokaler Transplantatbestrahlung. Zwischen dem 18. und 43. Tag wird tägl. 20 ml ALG verabreicht. Da die Serum-Kreatinin-Werte bis zum 32. Tag mit durchschnittlich 10 mg % stark erhöht sind, wird die Patientin sechsmal hämodialysiert. Danach sinkt das Kreatinin auf 200 mg % ab. Am 32. Tag wird die Patientin an einer Ileumblase mit terminaler Ileostomie operiert.

Bis zum 3. Tag sinken alle Serumproteine einschließlich der Immunglobuline mit Ausnahme von Coeruloplasmin und α_2 -Haptoglobin zwischen - 17 % (IgG) und - 36 % (IgM) des Agw. ab. Während die Konzentrationen von IgG, Albumin und das Gesamteiweiß bis zum 10. Tag weiter absinken, steigen diejenigen von IgA, und β_{1A} -Globulin bis zum 20. Tag auf über 20 % des Agw. an. IgM steigt vom 3. bis zum 10. Tag um etwa 20 % an und erreicht am 32. Tag wieder den Wert vom 3. Tag. Der Coeruloplasmin-Spiegel steigt bis zum 6. Tag um 47 % an, fällt dann wieder ab und ist am 32. Tag gegenüber dem Ausgangswert um 20 % erhöht. α_2 -Haptoglobin, welches am 6. Tag leicht erhöht ist, fällt bis zum 10. Tag auf - 97 % ab, hält diesen Wert bis zum 20. Tag bei und steigt bis zum 32. Tag auf + 37 % des Agw. an. Der β_{1A} -Spiegel, der am 20. Tag erhöht ist, sinkt in der Folgezeit unter den Ausgangswert ab. Die übrigen Serumproteine zeigen bis zum 32. Tag keine Veränderungen.

Am 48. Tag wird die Azathioprin- und Prednisolondosis wegen einer Abstoßungsreaktion mit leichter Erhöhung der Kreatinin-Werte auf jeweils 100 mg

erhöht.

Zwischen dem 32. und 44. Tag kommt es zu einem deutlichen Abfall des IgM, IgA, β_{1A} -Globulins, Transferrins und α_2 -Makroglobulins, während die IgG-, Coeruloplasmin-, α_2 -Haptoglobin- und Albumin-Spiegel und das Gesamteiweiß ansteigen. Nach dem 44. Tag erfahren alle Serumproteine eine entgegengesetzte Veränderung. Der IgM-Spiegel sinkt allerdings noch bis zum 44. Tag (- 66 % des Agw.) und steigt erst dann kontinuierlich an (+ 12,5 % am 112. Tag). Am 80. Tag sind alle Serumproteine außer α_2 -Haptoglobin gegenüber dem Ausgangswert um etwa 30 % erniedrigt.

Um den 110. Tag kommt es zu einer erneuten Abstoßungsreaktion (hist. mäßig schwere akute Abstoßung), die mit hohen Dosen Actinomycin C und Prednisolon behandelt wird.

Zwischen dem 80. und 112. Tag kommt es zu einem deutlichen Anstieg aller drei Immunglobuline, besonders des IgG (über 80 %), aber auch des Coeruloplasmins und des α_2 -Makroglobulins. Nur der α_2 -Haptoglobin-Spiegel fällt deutlich ab. Die übrigen Serumproteine ändern ihre Konzentration nur unwesentlich. Nach dem 112. Tag sinken alle Serumproteine deutlich ab. Nur die Veränderungen von Transferrin, α_2 -Haptoglobin und β_{1A} -Globulin sind unbedeutend. Jedenfalls sind alle Serumproteine, besonders die Immunglobuline, gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt.

4.3.2.15. Patient Tam. L., 29 Jahre

Anamnese:

Seit Ende 1966 in ambulanter und stationärer Behandlung wegen einer chronischen Glomerulonephritis. Ab Anfang 1970 dekompenzierte Niereninsuffizienz; Peritonealdialysen. April 1970 intermittierende Hämodialysen. Renale Hypertonie (RR 240/140 mm Hg), Muskelatrophie und Polyneuropathie. Okt. 1970 bilaterale Nephrektomie.

Febr. 1971: Nierentransplantation (re. Niere der Mutter in li. Fossa iliaca).

Klinischer Verlauf und Verhalten der Serumproteine:

Die immunsuppressive Therapie wird eingeleitet durch Gaben von 150 mg Azathioprin, welches am 3. Tag auf 100 mg, am 21. Tag auf 50 mg reduziert wird, 100 mg Prednisolon ab dem 2. postop. Tag in absteigender Dosierung und die übliche viermalige lokale Transplantatbestrahlung. Wegen der anfangs stark erhöhten Kreatininwerte (- 17 mg %) wird der Patient zweimal hämodialysiert, wonach das Serumkreatinin auf Werte von 2 mg % abfällt.

Das Gesamteiweiß, Albumin und die Konzentrationen der Immunglobuline IgA, IgG und IgM nehmen während der Untersuchungsdauer von 48 Tagen ständig bis auf - 30 % des Agw ab. Auch α_2 -Makroglobulin bleibt erniedrigt. Transferrin und β_{1A} -Globulin steigen nach dem 5. bzw. 21. Tag auf + 50 % des Agw. an, während der Coeruloplasminspiegel nach einem Anstieg auf 35 % zwischen dem 15. und 21. Tag wieder zum Ausgangswert zurückkehrt.

4.3.2.16. Patient Wen.H., 23 Jahre

Anamnese:

Kinderkrankheiten: Masern, Windpocken. 1954 Otitis media, Nasenpolypen. 1964 Lidödeme, starke Müdigkeit, blutiger Urin, Hypertonie. 1965 Tonsillektomie. 1966 Schmerzen in beiden Nierenlagern, Blut im Urin. September 1969 Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien, Lidödeme, Erbrechen, Hypertonie über 200 mm Hg syst.; zunehmende Azotämie; Restdiurese weniger als 700 ml/die. Intermittierende Peritoneal- und Hämodialyse. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Retinopathia hypertensiva III - IV.

13. 2. 1970: Nierentransplantation (linke Niere des Bruders in rechte Fossa iliaca), bilaterale Nephrektomie (hist. Befund: schwere chronische proliferative und sklerosierende Glomerulonephritis mit fortgeschrittener Schrumpfung des Organs und mit obliterierender Vaskulitis) und Appendektomie.

Klinischer Verlauf und Verhalten der Serumproteine:

Die initiale immunsuppressive Therapie besteht in der Gabe von 20 ml ALG, 100 ml Azathioprin, 100 mg Prednisolon in absteigenden Dosen und einer vier-

maligen lokalen Transplantatbestrahlung. Am 5. Tag entwickelt der Patient eine Hautallergie auf ALG. Gleichzeitig lassen sich im Doppeldiffusionstest nach Ouchterlony präzipitierende Antikörper gegen ALG nachweisen. Daraufhin wird die ALG-Therapie abgesetzt.

Bis zum 14. Tag nach der Transplantation zeigen sich keine wesentlichen Veränderungen der Serumspiegel von Albumin, des Gesamteiweiß-Spiegels und der Immunglobuline IgA und IgG. Am 4. Tag ist β_{1A} -Globulin, Coeruloplasmin und α_2 -Makroglobulin erhöht. Bis zum 14. Tag ist ein stärkerer Abfall vor allem von IgM, β_{1A} -Globulin, Coeruloplasmin, Transferrin und α_2 -Makroglobulin festzustellen. Bis zum 29. Tag steigen alle Serumproteine auf ca. 35 % ihres Agw. an, mit Ausnahme von Coeruloplasmin und IgA.

Am 35. Tag wird klinisch und histologisch eine akute Abstoßungsreaktion diagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt steigt das Serum-Kreatinin deutlich auf 5 mg % an. Nach Gabe von je 100 mg Azathioprin und Prednisolon kann die Abstoßungsreaktion beherrscht werden. Auch das Serum-Kreatinin fällt wieder auf den ursprünglichen Wert zurück.

Nach dem 29. Tag nehmen alle Serumprotein-Konzentrationen, vor allem von IgM und α_2 -Makroglobulin, deutlich ab. Nach erfolgreicher Behandlung der Abstoßungsreaktion steigen alle Serumproteine einschließlich der Immunglobuline wieder an und erreichen am 53. Tag wieder die Werte vor der Abstoßungsreaktion. Am ausgeprägtesten ist der Anstieg von IgM, welches am 75. Tag seinen Höchstwert erreicht (+ 82 % des Agw.). In der Folgezeit bis zum 258. Tag behalten alle Serumproteine mit gewissen Schwankungen ihre Werte bei, die größtenteils um etwa 30 - 40 % über dem Ausgangswert liegen. Zwischen dem 75. und 167. Tag nimmt der IgM-Spiegel kontinuierlich ab (bis + 11,5 % des Agw.) und steigt bis zum 258. Tag wieder auf + 57 % des Agw. an.

Im Zeitraum dieser Veränderung wird histologisch eine geringgradige bis mittelschwere Abstoßungsreaktion vom Typ einer akuten (interstitiellen) Abstoßung diagnostiziert, die aber mangels klinischer und labormedizinischer Anzeichen (Kreatinin unverändert) nicht therapeutisch angegangen wird.

Nach dem 258. Tag zeigen alle Serumproteine eine Tendenz zur Abnahme bei

unveränderten Kreatininwerten. Nach Gabe von 50 mg Azathioprin steigen die Serumspiegel von IgA, IgM, Transferrin und Coeruloplasmin wieder an, während sich die anderen Serumproteine nicht wesentlich verändern.

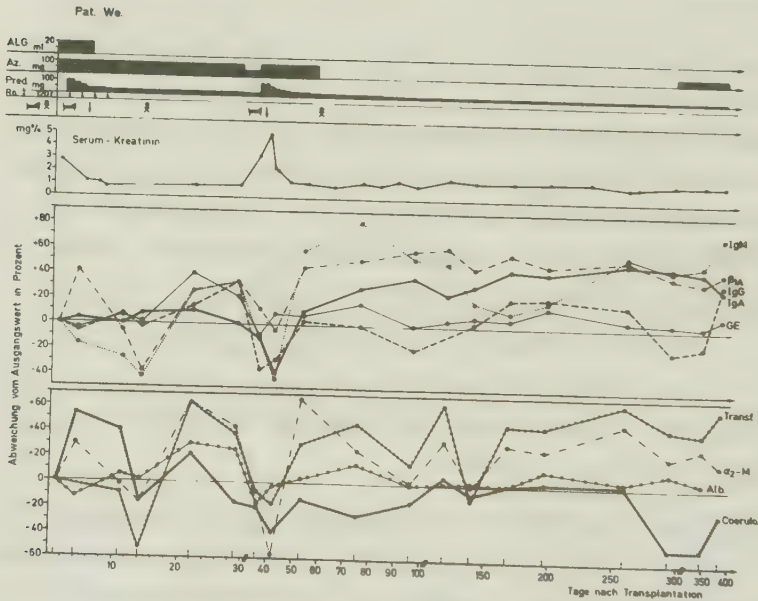


Abbildung 10: Verhalten der Serumproteine nach Nierentransplantation bei Patient Wen.

4.3.2.17 Patient Zen. R., 31 Jahre

Anamnese:

Kinderkrankheiten: Mumps, Masern, Keuchhusten, Scharlach. 1961 Gallenkoliken, eitrige Tonsillitis; Eiweiß und granulierte Zylinder im Urin; Tonsillektomie. 1962 Proteinurie. 1965 Operation eines Gallenblasenempyems. Okt. 1969 Hypertonie (RR 275/140 mm Hg); Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Lidödeme; fortschreitende Azotämie. Nov. 1969 terminale Niereninsuffizienz mit akzeleriertem Hochdruck und Herzinsuffizienz infolge glomerulonephriti-

scher Schrumpfnieren; urämische Intoxikationszeichen; Hämodialysen.

9. 12. 1969: Nierentransplantation (li. Niere des Bruders in re. Fossa iliaca), bilaterale Nephrektomie (hist. Befund: chron. sklerosierende Glomerulonephritis mit ausgeprägten Gefäßveränderungen) und Appendektomie.

Klinischer Verlauf und Verhalten der Serumproteine:

Die immunsuppressive Behandlung wird eingeleitet mit tägl. 20 ml ALG (28 Tage), 200 mg Azathioprin und ab dem 2. postoperativen Tag 100 mg Prednisolon, das am 8. Tag auf 60 mg reduziert wird. Außerdem wird das Transplantat am 2., 4., 6. und 8. Tag mit je 120 r lokal bestrahlt. Wegen einer Erhöhung der SGPT auf 33,5 mU/pro ml am 10. Tag wird unter Erhöhung der Cortisondosis auf 100 mg kein Azathioprin mehr verabreicht. Am 9. postop. Tag entwickelt der Patient ein generalisiertes Exanthem mit starkem Juckreiz nach Paraxin. Wiederholte Temperaturanstiege bis 39,2° C und heftige Phlebalgien und Phlebitiden durch ALG-Infusionen zwingen zur Absetzung von ALG am 28. Tag nach der Transplantation. Am 79. Tag wird wegen ständig zunehmender Kreatinin-Werte und der Annahme einer chron. Abstoßung tägl. 100 mg Azathioprin verabreicht. Trotzdem kommt es zu einem weiteren Anstieg des Serum-Kreatinins auf 5,5 mg % am Ende der Untersuchungszeit. .

Postoperativ kommt es zu einem Anstieg der Immunglobuline IgA und IgG auf etwa 25 % und anschließendem Abfall auf den Ausgangswert am 9. Tag. IgM wie auch Transferrin steigen nach anfänglicher geringer Abnahme ihrer Konzentrationen bis zum 38. Tag kontinuierlich auf + 154 % bzw. + 100 % ihres Ausgangswertes an. Einen Anstieg bis zu diesem Zeitpunkt zeigen auch IgG und das Gesamteiweiß nach dem 9. Tag. β_{1A} -Globulin zeigt bis zum 20. Tag eine gleichmäßige Abnahme bis auf etwa - 50 % seiner Ausgangskonzentration, die es am 38. Tag wieder erreicht. Von diesem Zeitpunkt an behält es diese Konzentration mit geringen Schwankungen über die gesamte Untersuchungsdauer bei. Auch die α_2 -Haptoglobin- und Coeruloplasmin-Spiegel, die bis zum 20. Tag auf etwa 40 % des Agw. abfallen, zeigen im weiteren Verlauf keine Veränderungen, ebenso wie Transferrin, das seinen am 38. Tag auf + 100 % erhöhten Spiegel beibehält. α_2 -Makroglobulin schwankt bis zum 86. Tag um

seinen Ausgangswert und verhält sich dann genauso wie α_2 -Haptoglobin und Coeruloplasmin. Nach einem Abfall aller Immunglobuline zwischen dem 38. und 58. Tag steigen IgA, IgG und IgM steil an, wobei IgM und IgA am 86. Tag (IgM + 310 %, IgA + 65 % des Agw.) und IgG am 97. Tag (+ 230 % des Agw.) einen Höchstwert erreichen. In der Folge nehmen die Konzentrationen der drei Immunglobuline wieder ab und erreichen am 394. Tag folgende Werte: IgG + 7 %, IgA + 34 % und IgM + 111 %. Gleichzeitig mit dem Abfall der Immunglobuline steigt das Serum-Kreatinin von 2 mg % auf 5,5 mg % an.

4.3.3. Zusammenfassende Darstellung der Veränderungen der Serumproteine nach Nierentransplantation

Zum Zweck einer übersichtlichen Darstellung der Serumproteinveränderungen nach Nierentransplantation wurden zu bestimmten Zeitpunkten (nach 5, 10, 20, 30 Tagen, 2, 3, 6, 9 Monaten und nach 1 Jahr - Abweichungen um wenige Tage waren in Einzelfällen nicht zu vermeiden) Mittelwert, Standardabweichung der Absolutwerte und die der einzelnen prozentualen Abweichungen der Serumproteine vom Ausgangswert der betreffenden Patienten vor Transplantation berechnet und graphisch dargestellt (Tab. 11, 12, Abb. 11, 12). Die Werte, die während einer akuten Abstoßungsreaktion erhoben wurden, sind bei dieser Betrachtung nicht berücksichtigt worden, wie auch alle Werte nach einer Transplantatektomie. Sie werden gesondert abgehandelt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels t-Test für Paardifferenzen anhand der Ausgangskonzentrationen und entsprechender Verlaufskontrollen. Im einzelnen konnte festgestellt werden:

IgA: Der Mittelwert des IgA-Spiegels blieb während der Untersuchungsdauer nahezu unverändert. Lediglich nach 3 Monaten stieg er auf 18 % an.

IgG: Der Mittelwert des IgG-Spiegels war nach einem Monat um 10 % erniedrigt, erreichte nach 2 Monaten den Ausgangswert, stieg nach 3 Monaten auf nahezu 30 % an und erreichte nach 1 Jahr wieder den Ausgangswert. Die Konzentrationsabnahme des IgG-Spiegels im ersten Monat bewirkte eine signifi-

kante Verminderung von IgG in diesem Zeitraum gegenüber der Norm, da die Ausgangskonzentration bereits erniedrigt war.

Statistisch signifikante Veränderungen im Verlauf nach der Nierentransplantation waren für die Immunglobuline IgA und IgG nicht nachweisbar.

IgM: Der Mittelwert des IgM-Spiegels blieb während des ersten Monats unverändert, stieg jedoch bis zum 3. Monat nach der Transplantation auf nahezu 50 % an ($p < 0,025$) und war nach 1 Jahr um 20 % erhöht ($p < 0,05$).

Protein		vor	5 Tg.	10 Tg.	20 Tg.	30 Tg.	60 Tg.	90 Tg.	180 Tg.	270 Tg.	360 Tg.
<u>IgA</u>	N	17	16	14	14	14	11	8	6	6	5
	$\bar{x}(\text{mg\%})$	170,2	172,0	168,8	166,5	168,6	160,9	177,1	181,1	171,3	176,5
	s	56,0	61,7	53,5	56,9	59,2	62,8	73,9	83,8	94,5	89,6
	V (%)	32,9	35,9	31,7	34,2	35,1	39,0	41,7	46,3	55,1	50,8
<u>IgG</u>	N	17	16	14	14	14	11	8	6	6	5
	$\bar{x}(\text{mg\%})$	1019,4	957,6	925,2	888,2	886,4	1034,6	1313,7	957,4	1062,2	770,2
	s	328,3	266,3	260,2	323,3	349,5	523,5	617,2	337,1	301,2	560,3
	V (%)	32,2	27,8	28,1	36,4	39,4	50,6	47,0	35,2	28,4	72,7
<u>IgM</u>	N	17	16	14	14	14	11	8	6	6	5
	$\bar{x}(\text{mg\%})$	124,3	128,3	135,4	130,6	133,6	158,6	192,5	142,7	150,6	140,4
	s	68,8	89,0	80,3	85,4	77,1	104,1	95,4	95,7	105,6	130,3
	V (%)	55,4	69,4	59,3	65,4	57,7	65,6	49,5	67,1	70,1	92,8
<u>B_{1A}</u>	N	17	16	14	14	14	11	8	6	6	5
	$\bar{x}(\text{mg\%})$	72,8	67,4	60,8	61,5	61,3	75,9	83,7	83,2	87,7	83,9
	s	15,4	14,8	13,5	15,0	14,2	20,4	20,7	14,6	23,2	19,9
	V (%)	21,1	21,9	22,2	24,4	23,1	26,9	24,7	17,5	26,5	23,7

Tabelle 11: Veränderungen der Immunglobuline und des Komplements nach Nierentransplantation:

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

V = Variationskoeffizient in %

B_{1A}-Globulin: Der Mittelwert des B_{1A}-Globulin-Spiegels blieb im 1. Monat um etwa 10 % erniedrigt (10. Tag $p < 0,025$; 30. Tag $p < 0,025$), stieg bis zum 6. Monat kontinuierlich auf nahezu 30 % an ($p < 0,05$) und war nach 1 Jahr um

20 % erhöht.

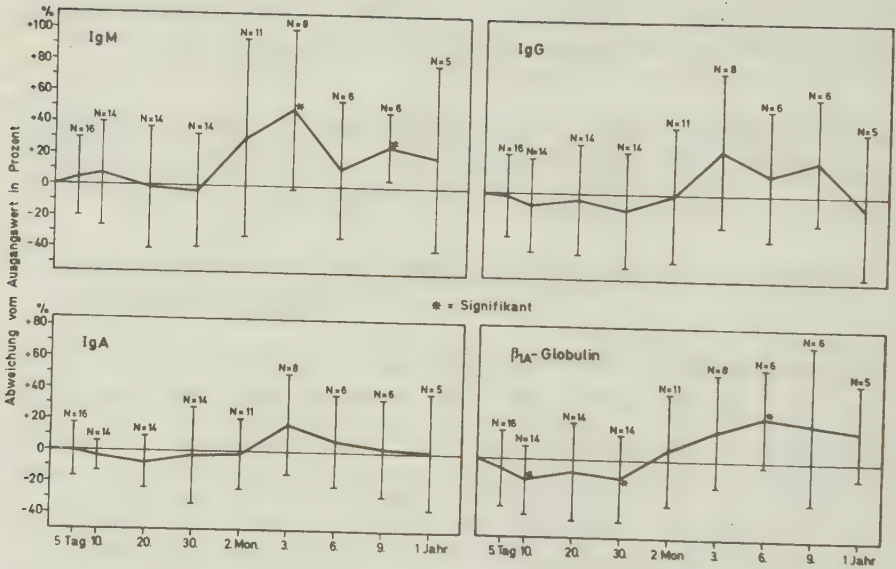


Abbildung 11: Veränderungen der Immunglobuline und von β_{1A} -Globulin nach Nierentransplantation: prozentuale Abweichung vom Ausgangswert der betreffenden Patienten vor Transplantation.

α_2 -Makroglobulin: Nach initialer Erniedrigung des Mittelwertes in den ersten 10 Tagen (5. Tag $p < 0,025$; 10. Tag $p < 0,01$) erreichte er nach 2 Monaten wieder den Ausgangswert (20. Tag $p < 0,025$; 30. Tag $p < 0,05$) und stieg bis zum 9. Monat kontinuierlich auf 30 % an ($p < 0,05$). Nach 1 Jahr war er mit 9 % leicht erhöht.

Coeruloplasmin: Nach einem Anstieg um 15 % am 5. Tag nach der Transplantation blieb der Mittelwert der Serumkonzentration von Coeruloplasmin im ersten halben Jahr konstant um 5 % erniedrigt, war nach 9 Monaten kurzzeitig um 25 % erhöht und fiel nach Ablauf eines Jahres um 25 % des Ausgangswertes ab. Statistisch signifikante Veränderungen des Coeruloplasmin-Spiegels waren nicht nachweisbar.

Transferrin: Nach anfänglicher Erniedrigung am 5. Tag ($p < 0,005$), stieg der Mittelwert des Transferrin-Spiegels auf + 10 % des Ausgangswertes an. Bis zum 6. Monat erhöhte er sich auf 50 % ($p < 0,025$); im weiteren Verlauf blieb die Transferrin-Konzentration nahezu konstant (9. Monat $p < 0,0005$; 12. Monat $p < 0,025$).

Gesamteiweiß: Der Mittelwert des Gesamteiweißgehalts war am 5. Tag statistisch signifikant erniedrigt ($p < 0,0125$), kehrte danach wieder zum Ausgangswert zurück und blieb in den ersten 2 Monaten nahezu unverändert. Nach 3 Monaten stieg er auf 25 % an und fiel bis zum Ende des ersten Jahres nach der Transplantation auf + 10 % ab.

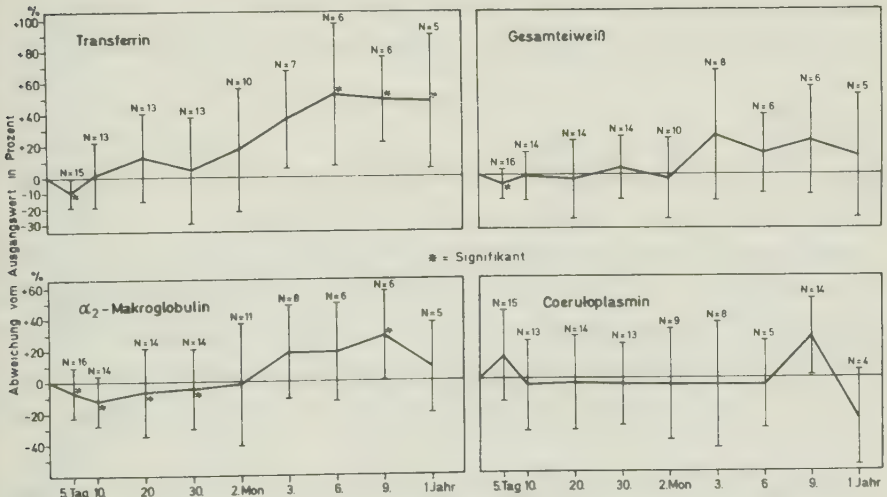


Abbildung 12: Veränderungen des Transferrins, α_2 -Makroglobulins, Coeruloplasmins und des Gesamteiweißes nach Nierentransplantation: prozentuale Abweichung vom Ausgangswert der betreffenden Patienten vor Transplantation.

Zusammenfassend lassen die Untersuchungen der Serumproteine bei komplikationslosem Verlauf ab dem 1. Monat eine Normalisierungstendenz ihrer Konzentrationsspiegel erkennen.

Protein	vor	5 Tg.	10 Tg.	20 Tg.	30 Tg.	60 Tg.	90 Tg.	130 Tg.	270 Tg.	360 Tg.
α_2 -M. N	17	16	14	14	14	11	8	6	6	5
$\bar{x}$ (mg %)	172,5	159,0	157,7	154,2	152,5	166,5	185,1	183,4	189,6	167,8
s	38,2	28,2	42,4	31,2	26,5	42,1	35,7	43,6	36,0	37,6
V (%)	22,1	17,7	26,9	20,3	17,4	25,3	19,3	23,8	19,0	22,4
Coer. N	17	15	14	14	14	10	8	6	4	5
$\bar{x}$ (mg %)	30,6	34,1	27,8	28,3	27,0	27,2	26,4	27,3	20,9	22,3
s	8,1	7,2	5,0	5,5	6,9	9,2	10,3	8,0	1,6	5,2
V (%)	26,4	21,0	18,0	19,6	25,6	33,8	39,2	29,2	7,6	23,4
Tra. N	17	14	13	13	13	10	7	6	6	5
$\bar{x}$ (mg %)	142,1	132,0	149,8	151,5	148,4	163,9	166,4	190,1	183,8	180,3
s	42,0	33,2	49,7	29,5	27,7	43,4	26,1	60,3	19,3	39,8
V (%)	29,5	25,1	33,2	19,5	18,7	26,5	15,7	31,7	10,5	22,1
GE N	17	16	14	14	14	10	8	6	6	5
$\bar{x}$ (g %)	6,2	5,8	6,1	6,1	6,3	6,1	7,3	7,0	7,0	6,5
s	1,1	0,9	0,7	1,6	1,1	1,2	1,6	1,0	1,2	1,5
V (%)	18,2	15,6	12,2	26,0	17,9	19,5	21,6	13,7	17,2	23,8

Tabelle 12: Veränderungen von α_2 -Makroglobulin, Coenloplasmin, Transferrin und Gesamteiweiß nach Nierentransplantation
Abkürzungen wie bei Tabelle 11.

Die IgE-Konzentrationen, die vor der Transplantation bei allen Patienten im Normbereich lagen, zeigten während der gesamten Post-Transplantationsphase bei keinem Patienten signifikante Veränderungen, sondern blieben sämtlich im Bereich der Norm. Auch während akuter Abstoßungskrisen und Unverträglichkeitsreaktionen gegen ALG war kein deutlicher Anstieg des IgE-Serumspiegels zu verzeichnen.

4.3.4. Serumproteinveränderungen nach Transplantatektomie

4 Patienten wurden im Hinblick auf Veränderungen ihrer Serumproteinkonzentrationen nach Transplantatentfernung untersucht. Die Konzentrationsveränderungen wurden ermittelt als prozentuale Abweichung vom letzten Wert vor der Entfernung der transplantierten Niere. Die Untersuchungsdauer betrug für die Patienten Mil. 8 Tage, Els. 23 Tage, Rie 58 Tage und Sej. 59 Tage.

Im einzelnen konnte festgestellt werden:

IgA: Die IgA-Veränderungen verhielten sich unterschiedlich. Der IgA-Spiegel von Patient Sej. stieg bis zum 6. Tag nach Transplantatektomie auf 47 % des Ausgangswertes an und fiel bis zum 59. Tag langsam auf 17 % ab. Die IgA-Konzentration des Patienten Rie. zeigte eine ansteigende Tendenz und war nach 58 Tagen gegenüber dem Wert vor der Nephrektomie um 30 % erhöht. Die Serumspiegel der beiden anderen Patienten nahmen etwas ab; bei Patientin Els. kehrte er bis zum 23. Tag wieder zum Ausgangswert zurück.

IgG: Bei Patient Rie. schwankte die IgG-Konzentration um den Ausgangswert; bei Patient Sej. zeigte sie dieselben Veränderungen wie IgA. Bei Patientin Els. war der IgG-Spiegel nach anfänglichem Abfall am 23. Tag nur leicht erhöht. Die Serumkonzentration von IgG stieg bei Patient Mil. auf 20 % des Ausgangswertes an.

IgM: Der IgM-Spiegel zeigte bei allen Patienten außer Els. eine absteigende Tendenz; IgM war bei Patientin Els. am 23. Tag um 23 % erhöht.

β_{1A} -Globulin: Auch hier zeigten sich bei den Patienten keine einheitlichen Veränderungen. Während die Serumspiegel für die Patienten Sej. und Lem. und Els. anstiegen, fielen sie bei Rie. und Mil. ab.

α_2 -Makroglobulin: Nach gemeinsamem geringem Absinken stiegen die Serumspiegel für dieses Protein im weiteren Verlauf leicht an.

Coeruloplasmin: Die Coeruloplasmin-Spiegel stiegen nach der Transplantatentfernung bei allen Patienten, bei Patientin Els. allerdings nach einem anfänglichen Abfall, an.

Transferrin: Die Serumkonzentrationen dieses Proteins fielen bei den Patienten Els. und Rie. am 2. Tag um etwa 25 % ab und stiegen wieder langsam an. Patient Rie. erreichte um den 50. Tag wieder den Ausgangswert. Bei Patient Sej. stieg der Serumspiegel von Transferrin bis 2 Monate nach Transplantatektomie um 25 % an. Patient Mil. zeigte am 8. Tag eine um 37 % gegenüber dem Ausgangswert erhöhte Transferrin-Konzentration.

4.3.5. Veränderungen der Serumproteine bei Abstoßungsreaktionen

Bei 16 histologisch und klinisch gesicherten Abstoßungsreaktionen bei 10 Patienten konnten die Serumproteinveränderungen genauer analysiert werden.

Im Verlauf einer Abstoßungsreaktion zeigte IgM bei allen Patienten einen charakteristischen und deutlich ausgeprägten Abfall, während die Veränderungen der übrigen Serumproteine uncharakteristisch bzw. uneinheitlich waren. Nach erfolgter Behandlung der Abstoßungsreaktionen kam es zu einer bei verschiedenen Krisen unterschiedlich ausgeprägten Konzentrationszunahme von IgM. Im Falle einer chronischen Abstoßung blieb dieser Wiederanstieg aus. Der IgM-Abfall erfolgte in einigen Fällen vor und zumeist kurz nach einsetzen der immunsuppressiver Therapie und war auch dann zu verzeichnen, wenn wegen der Unsicherheit in der Diagnostik der Abstoßungskrise keine spezifische Behandlung durchgeführt wurde, die histologische Untersuchung und der weitere Verlauf diese aber jedoch sicherten. Die Abnahme des IgM-Spiegels war

auch bei den 4 Fällen zu beobachten, bei denen das Gesamteiweiß im gleichen Zeitabschnitt zugenommen hatte. Es bestand im ganzen keine direkte Korrelation zwischen dem Grad der Hypoproteinämie und der Stärke des IgM-Abfalls. Bei der Beurteilung der Konzentrationsänderungen der Serumproteine im Verlauf der Abstoßungskrise ist zu berücksichtigen, daß häufig in diesem Zeitabschnitt eine Einschränkung der Flüssigkeitsausfuhr und konsekutive Hydrämie in diesem Zeitabschnitt anzutreffen sind. Die Verminderung des Gesamteiweißgehaltes und der meisten Serumproteine in diesem Zeitabschnitt sind zumindest z. T. die Folge dieser Hydrämie, d. h. sie sind scheinbar vermindert (Verdünnungseffekt). Eine Vermehrung des Gesamteiweißes und Albumins wurde in 4 Fällen, eine Verminderung in 11 Fällen beobachtet; bei einem Fall blieben diese beiden Werte konstant.

Das Verhalten von Transferrin, Coeruloplasmin, β_{1A} -Globulin und α_2 -Haptoglobin war uneinheitlich; neben deutlicher Vermehrung konnte auch starke Verminderung gefunden werden. α_2 -Makroglobulin zeigte bei 12 Patienten eine Verminderung, bei 2 keine Veränderung. Die IgG-Konzentration zeigte bei 4, die von IgA bei 3 Patienten eine Zunahme während der Abstoßung, während bei 12 bzw. 13 Patienten eine Verminderung zu beobachten war. Das Verhalten dieser beiden Immunglobuline war nicht bei allen Fällen gleichsinnig (Tab. 13). Als Beispiel seien die Proteinveränderungen während Abstoßungskrisen bei 6 Patienten graphisch wiedergegeben und zwar sowohl in %-Abweichung vom Wert vor der Krise, als auch in absoluter mg %-Angabe (Abb. 13).

4.4. BEHANDLUNG MIT PFERDE-ANTILYMPHOCYTENGLOBULIN (ALG) BEI NIERENTRANSPLANTIERTEN

4.4.1. Klinische Unverträglichkeitsreaktionen

29 Patienten wurden hinsichtlich ihrer Verträglichkeit der ALG-Behandlung untersucht. ALG wurde gewöhnlich in einer Menge von 20 ml in 250 ml phys. NaCl-Lösung gelöst, i.v. verabreicht. Die Dauer der ALG-Behandlung betrug durchschnittlich 20 ($\pm 9,5$) Tage. Tabelle 14 gibt Aufschluß über die Art der Unverträglichkeitsreaktionen, die bei 10 Patienten (34,5 %) festgestellt werden konnten.

Veränderungen d. Serumproteinspiegel	Abstoßung	IgA	IgG	IgM	α_2 H	α_2 M	β_{1A}	Coer	Tra	Alb	GE
Erhöhung	akut	3	4		5	2	4	2	5	4	4
	chron.				3		1	2	2		
Verminderung	akut	9	8	12	7	9	7	9	4	8	8
	chron.	4	4	4	1	3	2	2	1	3	3
keine Verminderung	akut					1	1	1	1		
	chron.					1	1			1	1

Tabelle 13: Verhalten der Serumproteine bei akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen

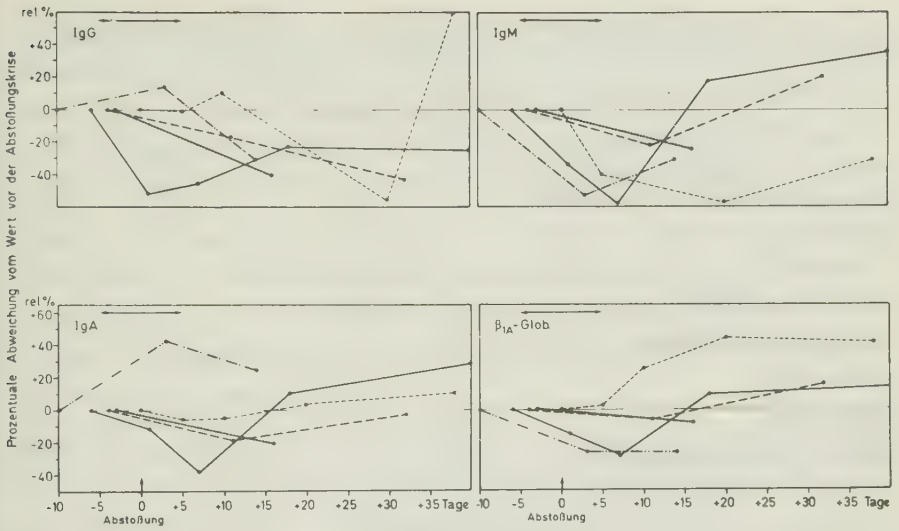
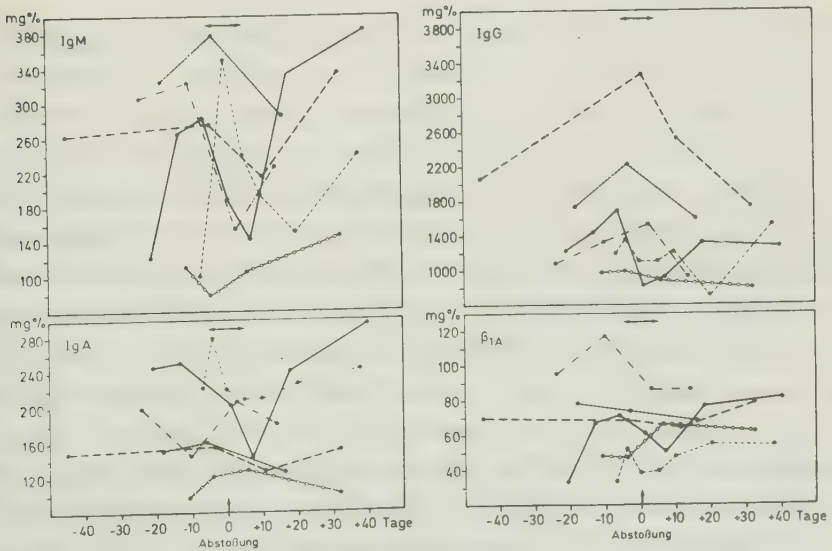


Abbildung 13: Veränderungen der Immunglobuline und von β_{1A} -Globulin bei der Transplantatabstoßung



<u>Unverträglichkeitsreaktionen</u>	<u>Anz. d. Pat.</u>	<u>davon präc. AK.</u>
Schüttelfrost	5	3
Temperaturerhöhung	3	-
Phlebalgien, Phlebitiden und lok. Schmerzen an der Injektions- stelle	3	1
Tachykardie	2	-
Blutdruckerhöhung	1	-
Blutdruckerniedrigung	1	-
Hautallergie	1	1
Erbrechen	1	-
Leuko- und Thrombopenie	1	-

Tabelle 14: Verträglichkeit der ALG-Therapie

4.4.2. Nachweis und Identifizierung präzipitierender Antikörper gegen Pferde-
serumproteine

Seren von 29 Patienten, bei denen eine Nierentransplantation durchgeführt wurde und die ALG erhielten, wurden mittels OUCHTERLONY-Doppeldiffusionstest auf präzipitierende Antikörper gegen das zugeführte Fremdeiweiß untersucht. Insgesamt wurden 258 Serumproben dieser Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten von der Zeit vor der Transplantation bis etwa 14 Tage nach Absetzen der ALG-Therapie untersucht. Der vor Beginn der ALG-Gabe durchgeführte Intracutantest mit 0,1 ml 1:10 verdünntem Normalpferdeserum (NPS) fiel bei allen Patienten negativ aus; auch im OUCHTERLONY-Doppeldiffusionstest zeigten sich keine präformierten präzipitierenden Antikörper gegen NPS. Als Antigen diente das bei den Patienten verwendete ALG sowie Normalpferdeserum, Pferde-Gesamtimmunglobulin und ein eigens hergestelltes immunoelektrophoretisch und sedimentationsanalytisch reines Pferde-IgG (Abb. 14). Beim Vorliegen von präzipitierenden Antikörpern wurden immunoelektrophoretische Untersuchungen zur genauen Charakterisierung der Antikörper durchgeführt, bzw. die IgG- und IgM-Fractionen isoliert und auf ihre Antikörperaktivität getestet. Alle ALG-Chargen wurden auf ihren Reinheitsgrad und auf das

Vorhandensein von Antikörpern gegen Humanserumproteine und Nierenextrakte geprüft. Dabei konnte festgestellt werden, daß die meisten ALG-Chargen neben den Immunglobulinen auch Spuren von anderen Pferdeserumproteinen wie z. B.

α_2 -Makroglobulin enthielten (Abb. 15) und nicht genügend absorbiert waren und Antikörper gegen verschiedene Humanserumproteine aufwiesen.

Bei 8 der 29 Patienten (27,6 %) ließen sich präzipitierende Antikörper nachweisen und zwar bei 5 Patienten in zeitlichem Zusammenhang mit dem Auftreten klinischer Unverträglichkeitsreaktionen. Bei den restlichen 3 Patienten konnten trotz der nachgewiesenen präzipitierenden Antikörper keine allergischen Erscheinungen diagnostiziert werden.

Nach den Untersuchungen waren die Antikörper hauptsächlich vom IgG-Charakter und gegen α_2 -Makroglobulin, IgM und andere Pferdeserumproteine nicht immunglobuliner Natur und nur bei 1 Patient gegen IgG gerichtet.

Vollständigkeitshalber sei hier über die 8 Patienten, bei denen präzipitierende Antikörper nachgewiesen wurden, berichtet:

Pat. Bor.: Dieser Patient wurde 28 Tage mit ALG behandelt. Leider stand nur eine Serumprobe 11 Tage nach Absetzen der ALG-Behandlung zur Verfügung. Hier zeigten sich je eine deutlich ausgeprägte Präcipitationslinie gegen NPS und ALG, die das Phänomen der Identität zeigten; ferner eine schwache Präcipitationslinie gegen NPS, die dem peripheren Antigenloch eng anlag und eine gerade noch sichtbare Linie gegen PIG nahe der Mitte zwischen zentralem und peripherem Reservoir. Nach immunoelektrophoretischen Untersuchungen waren die deutlich ausgeprägten Präcipitationslinien gegen IgM und die schwache Linie gegen α_2 -Makroglobulin des NPS gerichtet. Die vom Patienten gebildeten Antikörper besaßen IgG-Charakter.

Pat. Dal.: Der Patient erhielt am 1., 2. und 7. Tag ALG; eine weitere Behandlung mit ALG wurde wegen Auftretens von Schüttelfrösten nicht durchgeführt. 12 Tage danach waren je eine deutliche Präcipitationslinie gegen ALG, NPS und α_2 -Makroglobulin nachzuweisen; eine weitere Linie gegen PIG war etwas schwächer ausgeprägt.

Abbildung 14: Immunelektrophoretische Untersuchung des Ausgangsserums (oberhalb der Antikörper-Rille) und des säulenchromatographisch gewonnenen Pferde IgG (unterhalb der Antikörper-Rille) im Ansatz mit Anti-Pferde-Serum vom Kaninchen.

Abbildung 15: Immunelektrophoretische Untersuchungen der verschiedenen ALG-Chargen im Vergleich mit einem normalen Pferdeserum (NPS)

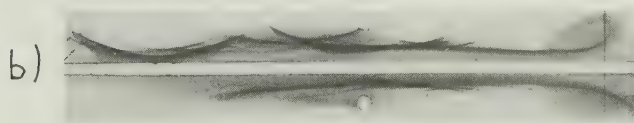
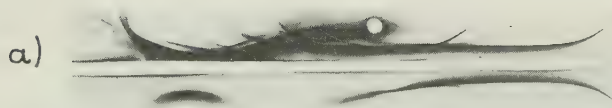
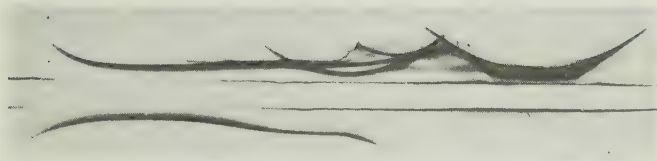
oberes Antigen-Reservoir: NPS

unteres Antigen-Reservoir:ALG

Antikörper-Rille: Anti-Pferdeserum vom Kaninchen

a) ALG 890823

b) ALG 891005



Nach immunelektrophoretischen Untersuchungen waren die Antikörper gegen IgM und α_2 -Makroglobulin des Pferdes gerichtet.

Pat. Han.: Der Patient erhielt 27 Tage ALG. Nach dem Auftreten eines Schüttelfrostes am 10. Tag wurde die ALG-Behandlung 2 Tage unterbrochen. Am 16. Tag konnten präzipitierende Antikörper festgestellt werden, die am 49. Tag noch deutlich nachweisbar waren. Die Antikörper waren gegen ALG, NPS und PIG gerichtet.

Immunelektrophoretisch zeigte sich, daß sie gegen α_2 -Makroglobulin gerichtet waren.

Pat. Kug.: Der Patient erhielt 26 Tage ALG, in der Zeit vom 13. bis 18. Tag wegen einer Abstoßungsreaktion in einer erhöhten Dosierung von 40 ml/Tag. Schüttelfröste am 24. und 26. Tag nach der Transplantation führten zur Absetzung der ALG-Behandlung. Vom 6. postoperativen Tag bis zum 62. Tag konnten deutlich ausgeprägte Präcipitationslinien gegen ALG, NPS, PIG und α_2 -Makroglobulin nachgewiesen werden, deren Intensität bis zum 15. Tag zunahm und im weiteren Verlauf etwas geringer wurde.

Immunelektrophoretisch konnte nachgewiesen werden, daß die Antikörper gegen α_2 -Makroglobulin des Pferdes gerichtet waren. Die vom Patienten gebildeten Antikörper besaßen IgG-Charakter.

Pat. Pro.: Der Patient wurde 17 Tage lang mit ALG behandelt. Dabei konnten keine Unverträglichkeitsreaktionen angegeben werden. Im Ouchterlony-Doppeldiffusionstest konnten am 16. Tag der ALG-Behandlung je eine deutliche Präcipitationslinie gegen ALG und NPS nachgewiesen werden; außerdem eine schwächere Linie gegen α_2 -Makroglobulin und IgM vom Pferd, sowie 2 schwache Linien gegen PIG. Am 18. Tag konnten 5 Linien gegen NPS, 3 Linien gegen ALG und eine schwächere Linie gegen PIG nachgewiesen werden. Am 21. Tag waren 4 Linien gegen NPS, 3 Linien gegen ALG und 2 Linien gegen PIG festzustellen. Am 35. Tag waren nur noch 2 Linien gegen NPS und je eine Linie gegen ALG und PIG nachzuweisen. Am 58. Tag konnte eine Präcipitationslinie gegen PIG nicht mehr diagnostiziert werden. Nach 109 Tagen waren

die Linien gegen ALG und NPS nur noch sehr schwach sichtbar.

Nach immunoelektrophoretischen Untersuchungen waren die Antikörper gegen α_2 -Makroglobulin und IgM vom Pferd gerichtet. Die vom Patienten gebildeten Antikörper besaßen höchstwahrscheinlich IgG-Charakter.

Pat. Rie.: Der Patient wurde 28 Tage mit ALG behandelt; während dieser Zeit traten keine Unverträglichkeitsreaktionen auf. Je eine schwache Präcipitationslinie gegen ALG und PIG war bis 1/2 Jahr nach der Transplantation nachzuweisen. Eine Präcipitationslinie gegen PIG war nicht mit Sicherheit zu diagnostizieren.

Nach immunoelektrophoretischer Untersuchung sind die Antikörper gegen die α -Fraktion des Pferdeserums gerichtet.

Pat. Roi.: Der Patient wurde 14 Tage mit ALG behandelt; Unverträglichkeitsreaktionen gegen ALG konnten während dieser Zeit nicht nachgewiesen werden. Am 10. postoperativen Tag ließ sich je eine deutliche Präcipitationslinie gegen ALG, NPS und PIG nachweisen.

Immunoelektrophoretisch konnte gezeigt werden, daß die Antikörper gegen α_2 -Makroglobulin des Pferdes gerichtet waren.

Pat. Wen.: Der Patient erhielt 5 Tage ALG; am 5. Tag entwickelte er eine Hautallergie gegen ALG. Am 6. Tag entwickelte der Patient präcipitierende Antikörper gegen ALG, NPS und PIG. Am 10., 11. und 13. Tag waren im Ouchterlony-Doppeldiffusionstest je eine scharf ausgeprägte Linie zwischen ALG und NPS nachzuweisen, die den peripheren Antigen-Reservoirren nahe lagen und Identität zeigten und je eine schwächere Linie, die dem zentralen Antikörper-Reservoir näher lagen und wahrscheinlich auch Identität zeigten. Eine Präcipitationslinie gegen PIG zeigte Identität mit den deutlich ausgeprägten Linien gegen ALG und NPS (Abb. 16); außerdem war eine Linie gegen IgM vom Pferd zu diagnostizieren. Vom 21. Tag an waren wieder nur je eine Präcipitationslinie gegen ALG, NPS und PIG nachweisbar, deren Intensitäten bei den nachfolgenden Untersuchungen abnahmen. Präcipitationslinien waren bis zum 118. Tag nach der Transplantation nachweisbar.

Abbildung 16: Nachweis präzipitierender Antikörper im Serum des Patienten
Wen. gegen Pferde-Serumproteine mittels OUCHTERLONY-
Doppeldiffusionstest

periphere Antigen-Reservoirs:

ALG = Antilymphocytenglobulin (GE 5,4 g%)

NPS = Pferde-Normalserum (GE 6,4 g%)

PIG = Pferde-Gesamtimmoglobulinfraktion (GE 5,5 g%)

PIgG = Pferde-IgG (GE 8,2 g%)

zentrales Reservoir:

Patientenserum 11 Tage nach Beginn der ALG-Therapie

Abbildung 17: Nachweis präzipitierender Antikörper im Serum des Patienten
Wen. gegen Pferde-Serumproteine mittels Immunelektrophorese

Antikörper-Rille: Patientenserum

Die gebildete Präcipitationslinie entspricht ihrer Form und Lage der α_2 -Makroglobulinlinie. Aus dieser Untersuchung geht eindeutig hervor, daß die präcipitierenden Antikörper im Patientenserum gegen α_2 -Makroglobulin gerichtet sind. Die α_2 -Makroglobulin-Fraktion wurde durch Kombination von 2 Methoden (präparative Kartonelektrophorese und anschließende Säulenchromatographie der α_2 -Fraktion auf Sephadex G 200) hergestellt.

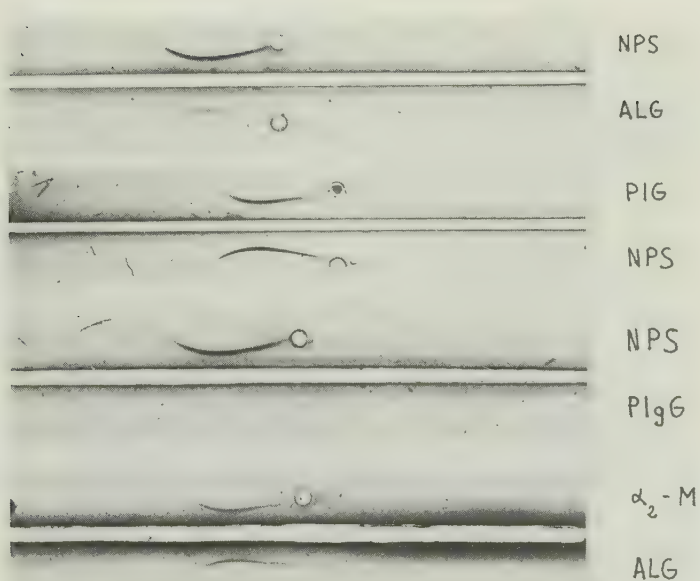
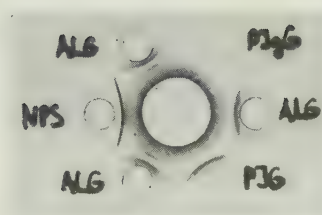


Abbildung 18: Untersuchung zur Identifizierung der präcipitierenden Antikörper im Serum des Patienten Wen.

oberes Antigen-Reservoir: Patientenserum 8 Tage nach ALG-Therapiebeginn

unteres Antigen-Reservoir: Patientenserum 11 Tage nach ALG-Therapiebeginn

Antikörper-Rille: ALG

Es kommt zur Ausbildung einer Präcipitationslinie, die nach Form und Lage zu urteilen, der IgG-Linie entspricht.

Abbildung 19: Untersuchung zur Identifizierung der präcipitierenden Antikörper im Serum des Patienten Wen.

obere Antikörper-Rille: mittels Säulenchromatographie an DEAE-Cellulose hergestellte IgG-Fraktion des Patienten Wen.

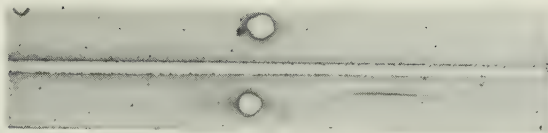
untere Antikörper-Rille: mittels Sephadex G 200 und Dialyse gegen Aqua dest. hergestellte IgM-Fraktion des Patienten Wen.

Antigen-Reservoir: ALG

Zwischen oberer Antikörper-Rille und Antigen-Reservoir kommt es zur Ausbildung einer Präcipitationslinie wie bei Anwendung von Vollserum des gleichen Patienten (Abb. 17).

Die IgM-Fraktion zeigt keine präcipitierenden Antikörper.

Nach immunoelektrophoretischen Untersuchungen waren die Antikörper gegen α_2 -Makroglobulin gerichtet. Am 10., 11. und 13. Tag kamen außerdem eine langgestreckte Präcipitationslinie im Gammabereich zur Darstellung, welche nach Form und Lage der IgG-Präcipitationslinie entsprach. Die gegen ALG gerichteten Antikörper im Patientenserum gehörten dem IgG zu (Abb. 17, 18, 19).



5. DISKUSSION

In der Literatur liegen über die Konzentrationen der Serumproteine bei nicht-proteinurischen, azotämischen Nephropathien nur wenige Angaben vor (56, 81, 89, 90).

In dem in dieser Arbeit untersuchten Krankengut sind β_{1A} -Globulin, Transferrin, Albumin und das Gesamteiweiß sowohl bei dem Gesamtkollektiv der chronisch-urämischen Patienten, als auch bei der Untergruppe von beiderseits nephrektomierten Patienten gegenüber der Norm signifikant erniedrigt und zwar mit $p < 0,05$.

Immunglobuline:

Die Einzelwerte für die verschiedenen Immunglobuline zeigen eine große Streuung und lassen keine signifikante Veränderung gegenüber der Norm erkennen, obwohl die Abweichungen in Einzelfällen ausgeprägt waren. Eine Verminderung der IgM-Konzentration im Serum von hämodialysierten Patienten, wie sie SCHEURLIN et al. (75) und ZÜHLKE et al. (90) feststellten, kann somit für das Gesamtkollektiv der chronisch-urämischen Patienten nicht bestätigt werden, wohl aber für Patienten mit chronischer Glomerulonephritis, deren IgM-Spiegel gegenüber der Norm im U-Test mit $p < 0,05$ signifikant erniedrigt ist. Dagegen ist der IgM-Gehalt bei Patienten mit Cystennieren und chronischer Pyelonephritis leicht erhöht. ÖHME und MEYER-BEECK (63) betrachten die IgM-Erhöhung bei chronischer Pyelonephritis als Folge einer Antikörperbildung gegen Körperantigene gramnegativer Erreger, speziell des O-Antigens von Escherischia coli. Die gleichen Autoren fanden bei chronischer Pyelonephritis eine normale oder subnormale IgA-Konzentration. Außerdem ließen sich im Urin für IgA durchwegs niedrige Werte nachweisen (43). Der IgA-Gehalt unserer Patienten mit chronischer Pyelonephritis ist mit $p < 0,05$ gegenüber der Norm signifikant erniedrigt. Bezüglich IgG weist nahezu die Hälfte der Patienten unterhalb der einfachen Streuung der Norm liegende Werte auf, wie dies auch mehrfach in der Literatur angegeben wird (11, 43, 75). Bekanntlich kann man bei Patienten mit verschiedenen Formen der Glomerulon-

ephritis mit Hilfe fluoreszenzmikroskopischer Untersuchungen Ablagerungen von IgG, IgM, Komplement und Fibrin in den glomerulären Kapillarwänden und einigen Tubuli und Blutgefäßen nachweisen (23, 25, 34, 40, 50, 60). Auffällig ist, daß bei Patienten mit chronischer Glomerulonephritis eine statistisch signifikante Verminderung der IgG-Konzentration gegenüber chronisch-urämischen Nierenleiden anderer Genese besteht.

Für die Insuffizienz des humoralen Immunsystems bei Patienten mit nephrotischem Syndrom oder chronischer Glomerulonephritis wird vorwiegend ein Verlust von Antikörpern durch Harnausscheidung verantwortlich gemacht, aber auch die Urämie selbst bzw. ein im Plasma des Urämikers vorkommender Faktor wird diskutiert (5, 49, 75, 81, 88, 89). Durch vermehrte Ausscheidung allein ist die beobachtete Verminderung der Immunglobuline im Serum nicht zu erklären, da bei unseren Patienten keine Proteinurie vorlag und KISTNER (43) im Urin für IgA durchwegs nur niedrige Werte nachweisen konnte. Auch SCHEURLLEN (74) stellte bei nichtproteinurischen, mit Azotämie einhergehenden Nierenerkrankungen eine, wenn auch nur geringe, Abnahme von IgG und IgM fest.

Für eine zelluläre Immuninsuffizienz bei chronischer Urämie sprechen die verzögerte Transplantatabstoßung, eine Hemmung der "Graft-Versus-Host-Reaktion" und der Kutanreaktion, sowie die verminderte Reaktionsfähigkeit der Lymphocyten nach Stimulation mit Phythämagglutinin und die Verminderung der Blastenbildung - wobei die DNS-Neubildung umso stärker gehemmt ist, je länger die Urämie besteht (9, 42, 75, 88).

Es ist vorläufig nicht geklärt, ob die beschriebenen Veränderungen der Immunglobuline und die Störung des zellulären Immunsystems eine Folge der urämischen Stoffwechselstörung (Intoxikation) sind, oder ob es sich um eine primär mit Nierenerkrankungen in Kausalzusammenhang stehende Veränderung des immunologischen Apparates handelt. Durch Untersuchungen an einem großen Patientenkollektiv sollte geprüft werden, ob dem Verhalten der Immunglobuline bei Nierenerkrankungen eine spezifische Krankheitsbedeutung zukommt, d. h. ob es anhand der Immunglobulinveränderungen möglich ist, eine nosologische Einteilung der Nierenerkrankungen bzw. der chronischen Glomerulon-

ephritiden vorzunehmen.

β_{1A} -Globulin:

Ein verminderter β_{1A} -Spiegel wird in der Literatur sowohl bei der akuten wie auch bei der chronischen Form der Glomerulonephritis beschrieben (1, 8, 15, 17, 22, 23, 25, 26, 30, 31, 34, 53, 54, 62, 64, 75, 80, 85, 86). Die Serumkonzentration von β_{1A} -Globulin soll sich nach 3 - 6 Wochen parallel zur klinischen Besserung der akuten Glomerulonephritis normalisieren. Ferner soll eine enge Korrelation zwischen der Konzentration von β_{1A} -Globulin und der Aktivität des glomerulären Entzündungsprozesses sowie der Wirksamkeit einer immunsuppressiven Therapie bestehen. Eine Unterscheidung von zwei Patientengruppen mit chronischer Glomerulonephritis anhand des β_{1A} -Spiegels wäre nach Meinung von WEST (85, 86) deshalb sinnvoll, weil diese Unterteilung die unterschiedliche Pathogenese widerspiegeln könnte. Die Bestimmung des Komplements wäre dann auch von klinischem Interesse (32, 34, 53, 54, 55).

Als Grund der Erniedrigung des Komplementgehalts kommt ein Verlust durch den Urin nicht in Frage, da über die Hälfte aller unserer Patienten nephrektomiert war und eine Urinausscheidung bei den meisten nicht-nephrektomierten Patienten nahezu fehlte. Der Hauptgrund dürfte in der verminderten Synthese dieses Komplementfaktors liegen, was ALPER und ROSSEN mit Hilfe von Untersuchungen über das metabolische Verhalten von Komplement mit radioaktiv markiertem C'3-Globulin nachweisen konnten (1). Zusätzlich fanden sie auch einen gesteigerten Katabolismus. In allen Studien war der Verlust von C'3-Globulin durch den Harn zu vernachlässigen. Nach den eigenen Untersuchungen sind auch bei allen anderen Formen von chronischen Nephropathien die Komplementkonzentrationen signifikant vermindert. SCHEURLIN et al. (75) konnten nachweisen, daß in einzelnen Fällen kurzdauernder Niereninsuffizienz oder chronischer Niereninsuffizienz ohne Behandlung mit Hämodialyse die β_{1A} -Globulin-Konzentrationen erhöht, bei über längere Zeit mit Hämodialyse behandelten Patienten eher vermindert waren. WEST et al. fanden erniedrigte Werte bei chronischer Pyelonephritis (86). Bemerkenswert ist das unterschiedliche Verhalten des β_{1A} -Globulins unserer chronisch-urämischen Nie-

renpatienten in bezug auf die signifikante Verminderung ($p < 0,05$) des Serumspiegels nach Nephrektomie (ohne Nephrektomie $\bar{x} = 72,4 \pm 12,4$ mg %; nach Nephrektomie $\bar{x} = 63,8 \pm 16,7$ mg %).

Transferrin:

Bezüglich Transferrin fanden CAMERON und BLANDFORD (11) erniedrigte Werte bei Patienten mit Nephrotischen Syndrom und Patienten mit Glomerulonephritis. KLINGER und Mitarbeiter untersuchten bei 27 Patienten im chronischen Dialyseprogramm die Serumkonzentration von Eisen, die ungesättigte Eisenbindungskapazität sowie das Transferrin und fanden bei 63 % einen Transferrinmangel und eine entsprechend erniedrigte totale Eisenbindungskapazität. Als Deutungsmöglichkeit für diesen Transferrinmangel wird ein Urämietoxin diskutiert (45 b). WEEKE und KLUTHE nehmen an, daß die verminderten Transferrin-, Gesamteiweiß- und Albuminkonzentrationen in der üblichen eiweißarmen Diät beruhen (45 a, 81).

α_2 -Makroglobulin, Coeruloplasmin, α_2 -Haptoglobin:

Der α_2 -Makroglobulin-Spiegel ist sowohl bei dem Gesamtkollektiv als auch bei nephrektomierten und transplantatektomierten Patienten gegenüber der Norm mit $p < 0,05$ signifikant erniedrigt, nicht jedoch bei Patienten ohne Nephrektomie. CLEVE und STROHMEYER (12) fanden bei Patienten mit Nephrotischem Syndrom eine auffallende Erhöhung von α_2 -Makroglobulin im Serum. Diese entsprach aber nur einer relativen Vermehrung durch ständige Verluste niedermolekularer Serumproteine durch Ausscheidung im Urin. SHERMAN und BECKER (77) wiesen bei Patienten mit Nephrotischem Syndrom eine α_2 -Makroglobulin-Ausscheidung durch den Urin nach, die aber mit dem erhöhten Serumspiegel dieses Proteins nicht korrelierte. Der gegenüber nephrektomierten Patienten etwas höhere Serumspiegel von α_2 -Makroglobulin bei nicht-nephrektomierten Patienten könnte durch die bei dieser Gruppe noch bestehende geringe Urinausscheidung mit Verlust kleinmolekularer Serumproteine zu erklären sein; zudem liegen auch die Albuminkonzentrationen der nicht-nephrektomierten Patientengruppe etwas niedriger als bei der Patientengruppe nach

Nephrektomie. Die bei Patienten mit Cystennieren stark erniedrigten α_2 -Makroglobulinwerte sind ebenso schwer zu erklären, wie die bei nephrektomierten gegenüber nicht-nephrektomierten Patienten beobachteten erniedrigten Coeruloplasmin-Spiegel. Durch intavasale Hämolyse bei der Hämodialyse soll es zu einer Verminderung des Haptoglobinspiegels kommen (18, 81); die meisten unserer Patienten zeigten normale oder erhöhte Werte.

Die Beurteilung der Veränderungen der Serumproteine nach Nierentransplantation ist wegen der oft nicht zu umgehenden massiven Therapieänderungen, Änderungen der Nierenfunktion, und des Wasserhaushaltes, sowie nicht selten auftretender Komplikationen wie Blutung, Hepatitis, operativer Eingriff und vor allem Abstoßungsreaktionen sehr erschwert und nur mit Vorbehalt möglich. Jeder Einzelfall bedarf dabei einer genauen Analyse und getrennter Beurteilung. Vor allem stellt sich die Frage, ob sich trotz der bestehenden Schwierigkeiten doch noch gewisse interessante Tendenzen erkennen lassen.

Immunglobuline:

So kann festgestellt werden, daß die Mittelwerte der IgA- und IgG-Spiegel während der Untersuchungsdauer nach Transplantation trotz der massiven immunsuppressiven Therapie keine signifikanten Veränderungen zeigen. Innerhalb des ersten Monats nehmen die Konzentrationen der beiden genannten Immunglobuline leicht ab, um später über ihre Ausgangswerte leicht anzusteigen, wobei sie im 3. Monat ihre höchsten Werte zeigen; nach 1 Jahr sind sie wieder auf die Werte vor der Transplantation zurückgekehrt. Es ist darauf hinzuweisen, daß der IgG-Spiegel im Serum in der Zeit zwischen dem 5. und 30. Tag nach Transplantation gegenüber der Norm signifikant erniedrigt ist. Auch WEEKE et al. (81) und ZÜHLKE et al. (90) konnten keine signifikanten Änderungen der IgA- und IgG-Spiegel im Verlauf nach Transplantation nachweisen. Nach WEEKE besteht, obwohl IgA während der gesamten postoperativen Periode permanent erniedrigt war, dennoch eine positive Korrelation zwischen den Konzentrationen von IgA und IgG wie bei Normalpersonen, woraus er schließt, daß die Veränderung des transplantierten, vorher urämischen Organismus' quantitativen und nicht qualitativen Charakter besitzt.

Der Mittelwert des IgM-Spiegels bleibt während des ersten Monats nahezu unverändert, steigt jedoch bis zum 3. Monat nach Transplantation um etwa 50 % an und ist noch nach 1 Jahr gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Trotz der großen Streuung waren diese Veränderungen mit $p < 0,025$ statistisch signifikant. Auch ZÜHLKE (90) konnte bei seinen Untersuchungen einen deutlichen Anstieg des IgM-Spiegels bis zum 3. Monat feststellen. Dieser Anstieg war bei Patienten, bei denen keine Splenektomie durchgeführt worden war, stärker ausgeprägt als bei den Patienten ohne Splenektomie. Auch WEEKE (81) konnte einen kontinuierlichen Anstieg des IgM-Spiegels beobachten.

Bezüglich der Immunglobulinveränderungen im Verlauf der Behandlung nach Transplantation konnte zwischen den Patientengruppen, die mit üblichen Immunsuppressiva behandelt wurden und der Gruppe von Patienten, die zusätzlich ALG bekamen, kein Unterschied festgestellt werden. Somit hat ALG keinen Einfluß auf den aktuellen Immunglobulingehalt, wie auch tierexperimentelle Untersuchungen von FATEH-MOGHADAM et al. (20) zeigen konnten.

Die IgE-Konzentrationen zeigten bei nierentransplantierten Patienten keine nennenswerten Änderungen im postoperativen Verlauf. Weder Abstoßungsreaktionen noch Änderungen in der Dosierung immunsuppressiver Medikamente konnten die IgE-Serumspiegel signifikant beeinflussen, was darauf hindeutet, daß sich Abstoßungsreaktionen vorwiegend auf zellulärer Ebene abspielen.

β_{1A} -Globulin:

Die β_{1A} -Globuline zeigen während des 1. Monats einen signifikanten Abfall ($p < 0,025$) und im weiteren Verlauf einen deutlichen Anstieg; im 6. Monat ist der Serumspiegel mit $p < 0,05$ gegenüber den Ausgangswerten signifikant erhöht. Bei WEEKE (81) blieben die β_{1A} -Globulin-Konzentrationen während des gesamten Verlaufs nach Nierentransplantation nahezu konstant. Lediglich im 3. Monat kam es bei ihm zu einem Anstieg des C'3-Gehaltes bei Patienten mit unkompliziertem Verlauf. MELLI (61) sieht als Grund für die Abnahme der Komplement-Konzentration in der Initialphase (1. Monat) der Behandlung mit ALG den Verbrauch von Komplement bei der Reaktion antilymphocytärer Antikörper mit zirkulierenden Lymphocyten. Dagegen erhöht sich im 2. Monat

die Komplement-Konzentration im Serum, da das Komplement beim Rückgang der lymphocytotoxischen Wirkung und durch die verminderte Zahl der zirkulierenden Antikörper nicht verbraucht wird. Da aber nicht alle unsere Patienten nach Nierentransplantation mit ALG behandelt wurden und sowohl Patienten, die ALG erhielten eine anfängliche Komplementerhöhung, als auch Patienten ohne ALG-Behandlung eine initiale Komplementverarmung zeigten, dürfte der Komplementverbrauch bei der Reaktion der antilymphocytären Antikörper mit den zirkulierenden Lymphocyten nicht die alleinige Ursache für die Verminderung des β_{1A} -Globulin-Gehaltes bei der Gesamtheit der Nierentransplantierten im 1. Monat sein. Da humorale Antikörper bei der Transplantatschädigung eine bedeutende Rolle zu spielen scheinen (3, 16, 60, 76) und Abstoßungsreaktionen gehäuft innerhalb des 1. Monats auftreten und diese mit Ablagerungen zirkulierender Antigen-Antikörper-Komplexe und von Komplement in glomerulären und vaskulären Strukturen der Niere verbunden sind, dürfte die verminderte β_{1A} -Globulin-Konzentration Ausdruck der durch Antikörper vermittelten lokalen Aktivierung von Komplement bei der Schädigung des Gewebes sein. Obwohl bei der Gesamtbeurteilung der Serumproteinveränderungen nach Nierentransplantation die Patienten, die zu den untersuchten Zeitpunkten objektive Abstoßungsreaktionen zeigten, nicht berücksichtigt wurden, ist es denkbar, daß solche humoralen Antigen-Antikörper-Reaktionen schon einige Zeit vor einer objektiv wahrnehmbaren Krise stattfinden. Der Anstieg der β_{1A} -Globulin-Konzentration entspricht evtl. einer bei der akuten Glomerulonephritis beobachteten Normalisierung des Komplementspiegels parallel zur klinischen Besserung des Krankheitszustandes (8, 26, 86) und wäre Ausdruck einer Normalisierung des ursprünglichen chronisch-urämischen Zustandes der Patienten.

Bemerkenswert ist, daß Coeruloplasmin im gesamten Verlauf keine wesentlichen Konzentrationsänderungen aufweist.

Wie bereits bemerkt, ist die Beurteilung der Serumproteinveränderungen durch eine Reihe von Faktoren erschwert. Dabei sind die Einflüsse der einzelnen Faktoren auf den Gesamtverlauf kaum zu isolieren, da sie sich meist stark überlagern. Veränderungen der Serumproteine in der postoperativen Phase verschiedener Krankheiten wurden von WERNER und COHNEN (84) beschrie-

ben, wobei es zu einem Abfall des Gesamteiweiß kam, der meist gemäß dem erniedrigten Albumin verlief und durch Verluste in die Wunde bedingt war; dabei konnte Albumin bis zum 12. Tag signifikant erniedrigt sein. α_2 -Makroglobulin blieb konstant und schloß eine signifikante Hämodilution oder Blutverluste aus. Papierelektrophoretisch kam es zu einem Anstieg der α_1 -Fraktion (hauptsächlich bedingt durch α_1 -Antitrypsin und α_1 -saures Glykoproteid) und der α_2 -Fraktion (bedingt durch Erhöhung von α_2 -Haptoglobin). Bei Komplikationen blieben α_2 -Haptoglobin und Coeruloplasmin erhöht oder stiegen weiter an. Im Gegensatz zu den α -Globulinen fielen die β -Globuline und Transferrin postoperativ ab; die γ -Globuline stiegen nur bei Komplikationen an. Bei immunsuppressiver Therapie zeigen alle Immunglobuline eine Tendenz zum Abfall (7, 44); Unterschiede sind jedoch statistisch nicht zu sichern. Während der Behandlung mit Azathioprin und Kortikosteroiden kommt es zu einem Abfall von α_2 - und γ -Globulinen und zu einem Anstieg von Albumin (57), wobei der Abfall der γ -Globuline eine direkte Folge der zytostatischen Therapie und der Abfall der α_2 -Globuline und der Anstieg von Albumin einen Abfall der Aktivität der Krankheit widerspiegeln soll. Auch Änderungen der Diät dürften Einflüsse auf das Verteilungsmuster der Serumproteine haben. Einen weiteren starken Einfluß auf das Verhalten der Serumproteine, speziell der Immunglobuline und des Komplements dürfte der Grad der Urämie bzw. dessen Beseitigung im weiteren Verlauf nach Nierentransplantation haben, worauf auch WEEKE (81) hingewiesen hat.

Beim Vergleich der Veränderungen der Serumproteine bei Abstoßungsreaktionen fällt der völlig einheitliche und deutliche Abfall der IgM-Konzentration im Serum auf. Bereits ZÜHLKE et al. (90) und LEVINE et al. (56) berichteten über einen signifikanten Abfall von IgM zum Zeitpunkt der Abstoßung und einen anschließenden Wiederanstieg. WEEKE et al. (82) beobachteten dagegen einen kontinuierlichen Anstieg der IgM-Konzentration während einer Krise. In LEVINE's Untersuchungen war der Abfall des Immunglobulins IgM mit einem solchen des Komplements und bei 5 von 8 frühen Abstoßungen und 1 von 3 späten Krisen mit einem signifikanten Abfall von IgG verbunden. Der Abfall der Immunglobuline und des Komplements ließ keine Unterscheidung zwischen früher und später Abstoßung zu. IgM fiel stets als erstes Immunglobulin ab; außerdem

bestand zwischen IgM und Komplement eine starke Korrelation.

Nach eigenen Untersuchungen bei 16 Abstoßungsreaktionen (12 von akutem, 4 von chronischem Verlauf) ist der IgM-Abfall, der bei allen Patienten zu beobachten war, nur in etwas über der Hälfte der Fälle mit einem Abfall des β_{1A} -Globulin-Spiegels kombiniert; bei 2 Patienten erfolgte keine Veränderung des β_{1A} -Globulin-Gehaltes. Bei Betrachtung der Immunglobuline IgA und IgG zeigten 3 bzw. 4 Patienten eine Erhöhung. Bei den 4 chronischen Abstoßungsreaktionen kam es zu einem einheitlichen Abfall aller drei Immunglobuline. Während die IgM-Globuline nach einer akuten Abstoßungskrise wieder ansteigen, bleibt dieser Anstieg im Falle einer chronischen Reaktion aus. Die Verlaufsbeobachtung der IgM-Konzentration ist somit ein guter Parameter für die Diagnostik und die Prognose der Abstoßungskrise und sollte bei allen nierentransplantierten Patienten in kürzeren Abständen durchgeführt werden.

Eine Transferrinvermehrung, die bei der Mehrzahl der Patienten gefunden wurde, stimmt mit den Befunden von WEEKE et al. (82) überein. Der von DURST et al. (14) beobachtete charakteristische Abfall von α_2 -Haptoglobin im Serum von Schweinen zum Zeitpunkt der Abstoßung einer transplantierten Niere kann bei menschlichen Abstoßungsreaktionen nicht beobachtet werden, da bei der Hälfte unserer Patienten ein Anstieg auftrat. Auch WEEKE et al. (82) beobachteten einen Anstieg von α_2 -Haptoglobin zur Zeit der Abstoßung. RIGGIO et al. (70) fanden im Serum von Patienten mit Nierentransplantatabstoßung erhöhte Spiegel von α_2 -Globulin. Das Beharren auf erhöhten Spiegeln bedeutete nach RIGGIO eine ungünstige Prognose für das Transplantat. Die erhöhte α_2 -Globulin-Fraktion bestand allerdings vorwiegend aus Glykoproteid; α_2 -Haptoglobin, α_2 -Makroglobulin, Coeruloplasmin waren für diese α_2 -Globulin-Fraktionserhöhung nicht verantwortlich zu machen. Der Abfall der Immunglobuline IgG und IgM, sowie von β_{1A} -Globulin ist nach neueren Untersuchungen mit Fluorescein-markierten Antikörpern (3, 63, 72) wohl durch Ablagerungen dieser Serumproteine in Nierengefäßen und Glomeruli zur Zeit der Abstoßung bedingt. Ablagerungen von IgA, Albumin und α_2 -Makroglobulin sind nicht nachzuweisen. Somit ist der Abfall von IgA während der Abstoßungsreaktion nicht ganz geklärt, zumal IgA- wie auch IgG-Verluste

durch den Urin nur einen ganz geringen Anteil für die Erniedrigung der Serumspiegel ausmacht. Erschwerend für die Beurteilung der Serumproteinveränderungen ist die bei Abstoßungsreaktionen verstärkt durchgeführte massive immunsuppressive Therapie. Somit lassen sich Therapieeffekt und Einfluß der Abstoßung selbst auf das Verteilungsmuster der Serumproteine kaum unabhängig voneinander beurteilen.

Über den Einfluß der immunsuppressiven Behandlung auf die der Antikörperbildung gegen therapeutisch zugeführtes ALG bestehen keine übereinstimmenden Auffassungen. Während BUTLER und ROSSEN (10, 71) bei kombinierter Therapie von ALG, Azathioprin und Kortikosteroiden keine Verminderung der Häufigkeit der Entwicklung von Antikörpern gegen ALG gegenüber alleiniger ALG-Therapie beobachten konnten, stellten HOPF et al. (33) eine Abnahme der Antikörperbildung gegen Pferde- γ -Globulin und eine Verbesserung der ALG-Verträglichkeit entsprechend der Intensität der immunsuppressiven Maßnahmen fest. Dabei ist es wichtig zu wissen, ob ALG i.m. oder i.v. injiziert wird. Während die klinische Verträglichkeit bei i.m.-Injektion schlechter ist, bilden sich nach i.v.-Gabe rascher präzipitierende Antikörper (10). Bei i.m.-Injektion verläuft die Absorption und die Freigabe von ALG in das zirkulierende Blut langsamer, so daß ein maximaler Stimulus für die Antikörperbildung gegen ALG relativ verzögert erfolgt. Nach i.v.-Gabe kommen die ALG-Moleküle viel schneller in Berührung mit lymphocytären Membranen und bilden einen für ALG höchst immunogenen Komplex. Dennoch ist die ALG-Gabe bei Patienten, die Antikörper gegen ALG gebildet haben, vorteilhafter, da i.v. verabreichtes eine größere Chance hat, die Lymphocyten zu erreichen, bevor es selbst durch die Antikörper inaktiviert wird. Für den Nutzen des ALG als Immunsuppressivum ist das Auftreten von Antikörpern nachteilig, da eine große Menge des injizierten ALG, bevor es die Effektorzellen oder Lymphocyten erreicht, sich mit den Anti-Pferde-Antikörpern verbindet (10). Für das Auftreten präzipitierender Antikörper in der Posttransplantationsphase ist das Vorhandensein präformierter Antikörper gegen Pferdeserumproteine im Serum der Patienten von Bedeutung. HOPF und AMEMIYA (2, 33) konnten in einem hohen Prozentsatz präformierte Antikörper finden, obwohl die Intrakutan-

teste negativ ausfielen. Bei allen Untersuchungen auf Antikörper gegen ALG ist die Empfindlichkeit der jeweiligen Methoden in Rechnung zu stellen. Für besonders empfindlich gelten heute Passive Hämagglutination und Immunelimation; als etwas weniger empfindlich der OUCHTERLONY-Doppeldiffusionstest; vor allem muß bei Anwendung von Pferdeserum berücksichtigt werden, daß die Äquivalenzzone sehr klein ist und sich die Präzipitationslinien sowohl im Antigen- als auch im Antikörperüberschuß auflösen können (21).

Im eigenen Krankengut konnten bei 8 von 29 Patienten präzipitierende Antikörper gegen Pferdeserumproteine nachgewiesen werden, wobei 5 von ihnen klinische Unverträglichkeitsreaktionen zeigten. Interessant ist dabei, daß 3 der Patienten trotz der einwandfrei nachgewiesenen Antikörper gegen ALG keine allergischen Erscheinungen zeigten. Bei keinem der Patienten konnte beim Auftreten von allergischen Erscheinungen oder präzipitierenden Antikörpern eine deutliche IgE-Vermehrung nachgewiesen werden und zwar auch nicht bei dem einen Patienten, bei dem eine Hautallergie bestand. Die Antikörper waren vorwiegend gegen α_2 -Makroglobulin, IgM und andere Pferdeserumproteine, aber nur bei einem Patienten gegen IgG vom Pferd gerichtet. Die Häufigkeit des Auftretens von Antikörpern ist mit nahezu 28 % auffallend gering. Andere Autoren rechnen in 75 - 100 % der Fälle mit dem Auftreten von Antikörpern (2, 10, 41, 56, 71, 79). Dies mag an den zum Teil empfindlicheren Nachweismethoden liegen. Auffallend ist, daß nur 1 Patient Antikörper gegen IgG vom Pferd bildete. Einzelne Autoren berichten über Antikörper, die nur gegen Pferde-IgG gerichtet sind (10, 71, 79); meist sind sie gegen Verunreinigungen von ALG, wie z. B. β -Lipoprotein, α_2 -Makroglobulin, α - und β -Globuline und Albumin gerichtet (2, 19, 20, 41). Auch IgA- und IgM-Beimengungen in ALG können verschieden stark immunogen wirken (2, 79). Die von uns verwendeten ALG-Chargen enthielten vor allem Verunreinigungen von α_2 -Makroglobulin und z. T. Albumin. Daher ist für künftige ALG-Chargen höhere Reinheit zu fordern, wobei nur die IgG-Fraktion zur Verwendung kommen sollte (69), da sie als Hauptträger der Antikörper gegen Lymphocyten den höchsten Gehalt an agglutinierenden Antikörpern beinhaltet; zwar besitzen die IgA- und IgM-Globuline ebenfalls Antikörper gegen Lymphocyten, jedoch in weitaus geringerem Maße (19, 21).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Konzentrationen der Serumproteine IgA, IgG, IgM, IgE, α_2 -Haptoglobin, β_{1A} -Globulin, α_2 -Makroglobulin, Coeruloplasmin, Transferrin und Albumin wurden bei 39 chronisch-urämischen Patienten bestimmt bzw. ihre Veränderungen nach Nierentransplantation bei 17 Patienten ermittelt. Die Seren aller mit Antilymphocytenglobulin behandelten Transplantationspatienten wurden auf präzipitierende Antikörper gegen ALG untersucht. Alle 280 Seren wurden weiterhin elektrophoretisch und immunoelektrophoretisch untersucht.

Zusammenfassend lassen sich folgende Punkte beantworten:

1. Bei chronisch-urämischen Patienten sind Albumin, β_{1A} -Globulin, Transferrin, α_2 -Makroglobulin und das Gesamteiweiß gegenüber der Norm signifikant erniedrigt. Die Immunglobuline IgG und IgM sind bei Patienten mit chronischer Glomerulonephritis niedriger als bei Patienten mit andersartigen Nephropathien.
2. Bezüglich der untersuchten Serumproteine bestehen zwischen nephrektomierten und nicht-nephrektomierten Patienten keine wesentlichen Unterschiede.
3. Die Serumproteine einschließlich der Immunglobuline zeigen nach Transplantation im Verlauf beträchtliche Veränderungen. Die Konzentrationsabnahme der Immunglobuline vom Ausgangswert - insbesondere der IgG-Klasse - erreicht innerhalb des ersten Monats einen gegenüber der Norm signifikant erniedrigten Wert. Hierin ist vielleicht eine teilweise Erklärung für die klinisch bekannte Infektanfälligkeit zu sehen; bei komplikationslosem Verlauf lassen alle Serumproteine ab dem 2. Monat eine Normalisierungstendenz erkennen, wobei insbesondere die Konzentrationszunahme von Transferrin und IgM auffällig ist.

ALG hat keinen Einfluß auf die aktuelle Immunglobulinkonzentration.

4. Während akuter Abstoßungskrisen kommt es bei allen Patienten ohne Ausnahme zu einem deutlichen bis starken Abfall des IgM-Spiegels. Die Ver-

laufsbeobachtung der IgM-Konzentration nach Nierentransplantation stellt einen brauchbaren Parameter für die Erkennung der Abstoßungskrise dar. Ein signifikanter Anstieg der IgE-Konzentration während einer Abstoßungskrise, etwa im Sinne einer allergischen Reaktion, ist nicht zu verzeichnen.

5. Bei 27 % der Patienten wurden nach ALG-Therapie Antikörper nachgewiesen. Diese sind vom IgG-Charakter und hauptsächlich gegen Verunreinigungen der ALG-Präparation gerichtet, nur selten gegen IgG. Bei Verwendung von reinem Antilymphocyten-IgG wird man somit eine Verringerung der allergischen Erscheinungen erwarten können.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ALPER, C.A., F.S. ROSEN:
Studies of the in vivo behavior of human C'3 in normal subjects and patients
J. Clin. Invest. 46: 2021 (1967)
- 2 AMEMIYA, H., N. KASHIWAGI, C.W. PUTNAM, T.E. STARZL:
Cross-reactivity studies of horse, goat and rabbit anti-lymphocyte globulin
Clin. exp. Immunol. 6: 279 (1970)
- 3 ANDRES, G.A., L. ACCINNI, K.C. HSU, I. PENN, K.A. PORTER, J.M. RENDALL, B.C. SEEGAL, T.E. STARZL:
Human renal transplantation
III. Immunopathologic studies
Lab. Invest. 22: 588 (1970)
- 4 AUGENER, W.:
Immunanalyse von Glykoproteinen
Proc. XII th Colloqu. Protides Biolog. Fluids.
Brügge 1964. p. 363. Amsterdam: Elsevier Publ. Co 1965
- 5 BARANDUN, S., K. STAMPFLI, G.A. SPENGLER, G. RIVA:
Die Klinik des Antikörpermangelsyndroms
Helv. med. Acta 26: 163 (1959)
- 6 BECKER, W., W. RAPP, H.G. SCHWICK, K. STÖRIKO:
Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation
Ztschr. klin. Chem. klin. Biochem. 6: 113 (1968)
- 7 BLÄKER, F., K. FISCHER, G. LANDBECK:
Quantitative Analysen der Immunglobuline (IgA, IgG, IgM) während zytostatischer Behandlung
Dtsch. med. Wschr. 91: 2259 (1966)

- 8 BLÄKER, F., K. FISCHER, P. WITTE:
Quantitative Komplementanalysen (C'3) mit der radialen Immun-
diffusion bei Erkrankungen mit gestörter Immunitätslage
Dtsch. med. Wschr. 94: 1978 (1969)
- 9 BRIDGES, J.M., S.D. NELSON, M.G. McGEOWN:
Evaluation of lymphocyte transfer test in normal and uraemic
subjects
Lancet I: 581 (1964)
- 10 BUTLER, W.T., R.D. ROSSEN, M.A. REISBERG, J.B. MAZOW,
J.J. TRENTIN, K.P. JUDD:
Antibody formation to equine anti-lymphocytic globulin (ALG) in man:
Effect on absorption, distribution and effectiveness of the ALG
J. Immunol. 106: 1 (1971)
- 11 CAMERON, J.S., G. BLANDFORD:
The simple assessment of selectivity in heavy proteiuria
Lancet II: 242 (1966)
- 12 CLEVE, H., G. STROHMEYER:
Quantitative Variationen von Serumglykoproteinen bei pathologischen
Prozessen; Bestimmung von saurem α_1 -Glykoprotein, Gc und
 α_2 -Makroglobulin mit der radialen Immunodiffusion
Klin. Wschr. 45: 1051: (1967)
- 13 CONSDEN, R., A.H. GORDON, A.J.P. MARTIN:
Zit. nach Knedel, M., F. Sperl
Über ein präparatives Elektrophoreseverfahren mit Kartonpapier als
Trägermaterial
Blut 5: 65 (1959)
- 14 DURST, J., H. PROBST, H. GEISBE, W. HELLER, S. MAIER,
H. MILDENBERGER, G. RIETHMULLER:
Ein diagnostisches Kriterium zur Erkennung der Abstoßungsreaktion
eines transplantierten Organs
Med. Welt 40: 2173 (1969)

- 15 ELLIS, H.A., K.N. WALTON:
Variations in serum Complement in the nephrotic syndrome and other forms of renal disease
Immunology 1: 234 (1958)
- 16 ENDE, N., E.F. WILLIAMSON:
Humoral antibodies and human renal homograft rejection
Am. J. Path. 49: 155 (1968)
- 17 EPSTEIN, S.W., S. DUBISKI, J.D. L. FITZGERALD:
Estimation of β_{1C} -globulin in glomerulonephritis
Canad. Med. Ass. J. 96: 1199 (1967)
- 18 ESCHBACH, J.W., D.D. FUNK, B.R. SCIBNER, C.A. FINCH:
A study of anemia of chronic renal failure
Clin. Res. 14: 167 (1966)
- 19 FATEH-MOGHADAM, A., R. PICHLMAYR, H.W. JAROSCH VON SCHWEDER, M. KNEDEL:
Isolierung immunologisch wirksamer γ -Globuline eines Pferde-antihundelymphocytenserums
Klin. Wschr. 45: 578 (1967)
- 20 FATEH-MOGHADAM, A., R. PICHLMAYR, CH. MORELL, M. KNEDEL:
Verhalten der Immunglobuline und der Antikörperbildung während der Behandlung mit heterologem Antilymphocytenserum
- 21 FATEH-MOGHADAM, A., M. KNEDEL, R. PICHLMAYR, CH. MORELL:
Zur Frage der Antikörperspezifität von heterologem Antilymphocytenserum
Klin. Wschr. 46: 1092 (1968)
- 22 FISCHEL, E., D.S. GADUSEK:
Serum complement in acute glomerulonephritis and other renal diseases
Amer. J. Med. 12: 190 (1952)

- 23 FREEDMAN, P., A.S. MARKOWITZ:
Gamma globulin and complement in the diseased kidney
J. Clin. Invest. 41: 328 (1962)
- 24 GLEICH, G. J., A.K. AVERBECK, H.A. SVEDLUND:
Measurement of IgE in normal and allergic serum by radioimmuno-
assay
J. Lab. Clin. Med. 77: 690 (1971)
- 25 GOTOFF, S. P., F.X. FELLERS, G.F. VAWTER, C.A. JANEWAY,
F.S. ROSEN:
The β_{1C} -globulin in childhood nephrotic syndrome: laboratory dia-
gnosis of progressive glomerulonephritis
New Engl. J. Med. 273: (1965)
- 26 GOTOFF, S. P., E.W. ISAACS, R.C. MUEHRCKE, R.D. SMITH:
Serum beta_{1A} globulin in glomerulonephritis and systemic lupus
erythematosus
Ann. Intern. Med. 71: 327 (1969)
- 27 GRABAR, P., C.A. WILLIAMS:
Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques
et immuno-chimiques d'un mélange de protéines. Application au sérum
sanguin
Biochem. Biophys. Acta 10: 193 (1953)
- 28 GRABAR, P., C.A. WILLIAMS:
Etudes sur les protéines à l'aide de méthodes immuno-chimiques
Bull. Soc. Chim. biol. 36: 65 (1954)
- 29 GRABAR, P., C.A. WILLIAMS:
Etudes immuno-électrophorétiques d'analyses de mélanges de
substances antigéniques
Biochem. Biophys. Acta 17: 67 (1955)
- 30 GUINEY, E. J., K.F. AUSTEN, P. RUSSELL:
Measurements of serum complement during homograft rejection in
man and rat
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 115: 1113 (1964)

- 31 GUNN, W.C.:
The variations in the amount of complement in the blood in some acute infection diseases and its relation to the clinical features
J. Path. Bact. 19: 155 (1914 - 1915)
- 32 HAUSCHILD, G., D. SCHÖNE, G. GEILER:
Wert von Biopsie und Komplementbestimmung zur Beurteilung entzündlicher Nierenerkrankungen im Kindesalter. 2. Mitteilung
Dtsch. Ges.wesen 27: 403 (1972)
- 33 HOPF, U., A. FATEH-MOGHADAM, W. LAND, W. BRENDDEL:
Serologische Untersuchungen an Patienten unter Behandlung mit xenogenem Antilymphocytenglobulin
Klin. Wschr. 48: 906 (1970)
- 34 HUMPHREY, H., R.G. WHITE:
Kurzes Lehrbuch der Immunologie
Herausgeb. E. Macher, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1971)
- 35 ISHIZAKA, K., T. ISHIZAKA, M.M. HORN BROOK:
Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity
J. Immunol. 97: 75 (1966)
- 36 ISHIZAKA, K., T. ISHIZAKA:
Identification of E antibodies as a carrier of reaginic activity
J. Immunol. 99: 1187 (1967)
- 37 JOHANSSON, S.G.O., H. BENNICH:
Studies on a new class of human immunoglobulins
I. Immunological properties
Nobel Symposium 3. Gamma Globulins, Structure and Control of Biosynthesis
Almqvist & Wiksell, Stockholm p. 193 (1967)
- 38 JOHANSSON, S.G.O., H. BENNICH, L. WIDE:
A new class of immunoglobulins in human serum
Immunology 14: 265 (1968)

- 39 JOHANSSON, S.G.O.:
Serum IgND levels in healthy children and adults
Int. Arch. Allergy 34: 1 (1968)
- 40 KABAT, E.A., M.M. MAYER:
Experimental Immunochemistry
Charles C. Thomas, Springfield (1961)
- 41 KASHIWAGI, N., C.O. BRANTIGAN, L. BRETTSCHEIDER,
C.G. GROTH, T.E. STARZL:
Clinical reactions and serologic changes after the administration of
heterologous antilymphocyte globulin to human recipients of renal
homografts
Ann. Intern. Med. 68: 275 (1968)
- 42 KIRKPATRICK, C.H., W.E.C. WILSON, D.W. TALMAGE:
Immunologic studies in human organ transplantation
I. Observation and characterization of suppressed cutaneous
reactivity in uremia
J. exp. Med. 119: 727 (1964)
- 43 KISTNER, S., R. NORBERG:
Urinary excretion of serum proteins in renal disease
Acta med. scand. 187: 55 (1970)
- 44 KLEMM, D., P. HEINEN, P. OBRECHT:
Zum quantitativen Verhalten der zirkulierenden Immunglobuline
unter zytostatischer Behandlung bei malignen Hämoblastosen
Therapiewoche 16: 253 (1970)
- 45 a KLUTHE, R.:
Kalorienbilanz und Ernährung bei chronisch-intermittierender
Hämodialyse in: Renale Elimination von Pharmaka. Immunologie
und Klinik der Nierentransplantation. Zur Pathophysiologie des
Dialyse-Patienten. Regeneration der Niere.
VIII. Symposium, Gesellschaft für Nephrologie
Aachen, 23. - 25. Sept. 1971

- 45 b KLINGER, W., A. FATEH-MOGHADAM, H. PFISTERER:
Untersuchungen über die Serumkonzentration von Eisen und Trans-
ferrin bei Patienten im chronischen Dialyseprogramm
In Vorbereitung
- 46 KNEDEL, M., F. SPERL
Über ein Elektrophoreseverfahren mit Kartonpapier als Trägerma-
terial
Blut 5: 65 (1959)
- 47 KNEDEL, M., A. FATEH-MOGHADAM
Methoden und Ergebnisse der Säulenchromatographie in der klini-
schen Protein-Chemie
Ergebn. Lab. Med. 2: 137 (1965)
- 48 KNEDEL, M., A. FATEH-MOGHADAM:
Die Gradientenelutionschromatographie
G.I.T. (Darmstadt) 9: 675 (1965)
- 49 KUNIN, C.M., R. SCHWARZ, Y. SUMMER, J. KNAPP, F.X.
FELLERS, C.A. JANEWAY, M. FINLAND:
Antibody response to influenza-virus vaccine in children with
nephrosis effect to cortisone
Pediatrics 23: 54 (1959)
- 50 LACHMANN, P.J., H.J. MÜLLER-EBERHARD, H.G. KUNKEL,
F. PRANETTO:
The localization of in vivo bound complement in tissue sections
J. exp. Med. 115: 63 (1962)
- 51 LAMERZ, R., A. FATEH-MOGHADAM, M. KNEDEL, B. BAUER:
Zur Methodik der quantitativen Bestimmung von Serumproteinen mit
dem radialen Immunodiffusionstest
Vortrag auf der Arbeitsgemeinschaft für Laboratoriumsärzte
Deutschland Juli 1970 Düsseldorf

- 52 LAMERZ, R., A. FATEH-MOGHADAM, M. KNEDEL, B. BAUER:
Verhalten der Serumproteine bei Paraproteinämien
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 77: 770 (1971)
- 53 LANGE, K., F. GRAIG, J. OBERMAN, L. SLOBODY, G. OGUN,
F. LOCASIO:
Changes in serum complement during the cause and treatment of
glomerulonephritis
Arch. intern. Med. 88: 433 (1951)
- 54 LANGE, K., E. WASSERMANN, L.B. SLOBODY:
Significance of serum complement levels for the diagnosis of acute
and subacute glomerulonephritis and lupus erythematosus dissemina-
tus
Am. Intern. Med. 53: 636 (1960)
- 55 LANGE, K., E.J. WENK:
Complement components in the sera and mines of patients with
severe proteinuria
Amer. J. med. Sci. 228: 448 (1954)
- 56 LEVINE, P. H., D.A. MERRILL, P.F. KOHLER, H.N. CLAMAN:
Changes in serum immunoglobulin and complement levels following
renal homotransplantation
Transplantation 10: 141 (1970)
- 57 LORENZEN, I., C. BRUN, A. VIDEBAEK:
Treatment of immunologic diseases with cytostatics
Acta med. scand. 185: 501 (1969)
- 58 MANCINI, G., P. VAERMANS, A.O. CARBONARA, J.F. HEREMANS:
A single radial diffusions method for the immunological quantitation
of proteins
Protides biol. Fluids 11: 370 (1964)

- 59 MANCINI, G., A.O. CARBONARA, J.F. HEREMANS:
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immuno-
diffusion
Immunochemistry 2: 235 (1965)
- 60 McKENZIE, J.F.C., S. WHITTINGHAM:
Deposits of immunoglobulin and fibrin in human allografted kidneys
Lancet II 1313 (1968)
- 61 MELLI, G., D. MAZZEI:
Behandlung interner Krankheiten mit antilymphocytären Globulinen
Münch. med. Wschr. 112: 523 (1970)
- 62 MÜLLER, H., D. WEINGARD, E. RÜSCHER, R. KLUTHE:
 β_{1A} -Globulin und Aktivitätsdiagnostik glomerulärer Nierenerkran-
kungen
Verb. dtsh. Ges. inn. Med. 78 (1972)
- 63 OEHME, J., D. MEYER-BEECK:
Immunglobuline im Serum bei chronischer Pyelonephritis
Klin. Wschr. 47: 387 (1969)
- 64 OGG, S.C., J.S. CAMERON, R.H. WHITE:
The C'3 component of complement (β_{1C} -globulin) in patients with
heavy proteinuria
Lancet II: 78 (1968)
- 65 ORIOL-BOSCH, A., K.D. VOIGT:
Über die Verwendung einer Cellulose-Acetat-Folie für die Eiweiß-
elektrophorese
Klin. Wschr. 37: 758 (1959)
- 66 OSSERMANN, E.F.:
A modified technique of immunoelectrophoresis facilitating the
identifikation of specific precipitin arcs
J. Immunol. 84: 93 (1960)

- 67 OUCHTERLONY, Ö.:
Diffusion-in- gely methods for immunological analysis II
Progr. Allergy 6: 30 (1962)
- 68 PETERSON, E. A., H. A. SOBER:
Chromatography of proteins. I. Cellulose ion exchange adsorbens
J. Amer. chem. Soc. 78: 751 (1956)
- 69 PICHLMAYR, R., W. LAND, E. WAGNER, J. SEIFFERT,
A. FATEH-MOGHADAM, M. EULITZ, W. BRENDDEL:
Experimentelle Untersuchungen zur Verbesserung der Spezifität
von Antilymphocytenseren und ihrer Verträglichkeit
Klin. Wschr. 47: 628 (1969)
- 70 RIGGIO, R. R., G. H. SCHWARTZ, K. H. STENZEL, A. L. RUBIN:
Alpha-2-hyperglobulinaemia as a humoral indicator of the homo-
graft rejection
Lancet I: 1218 (1968)
- 71 ROSSEN, R. D., W. T. BUTLER, J. J. NORA, D. J. FERNBACH:
Preventing antibody formation to anti-lymphocytic globulin in man
J. Immunol. 106: 11 (1971)
- 72 ROSSEN, R. D., W. T. BUTLER, M. A. REISBERG, D. K. BROOKS,
R. D. LEACHMAN, J. D. MILAM, K. K. MITTAL, J. R. MONTGOMERY,
J. J. NORA, D. G. ROCHELL:
Immunofluorescent localization of human immunoglobulin in tissues
from cardiac allograft recipients
J. Immunol. 106: 171 (1971)
- 73 SCHEIDEGGER, J. J.:
Une micro-méthode de l'immuno-électrophorèse
Int. Arch. Allergy 7: 103 (1955)
- 74 SCHEURLLEN, P. G.:
Quantitative und qualitative Untersuchungen über die Eiweißaus-
scheidung gesunder und kranker Nieren
Fortschr. Med. 81: 299 (1963)

- 75 SCHEURLLEN, P.G., M. BAAKE, N. FREY, P. MOERS,
G. SIEBERTH:
Über Immuninsuffizienz bei chronischen, urämischen Nierenerkrankungen
Dtsch. med. Wschr. 94: 17 (1969)
- 76 SELLIN, D., M. KÖVARY, U. ROTHER, K. ROTHER:
Intrarenal complement fixation by cytotoxic antibodies
J. Exp. Med. 132: 829 (1970)
- 77 SHERMAN, R.L., E.L. BECKER:
Alpha-2-macroglobulin and selectivity of protein excretion
Nephron 8: 255 (1971)
- 78 SOBER, H.A., F.J. GUTTER, M.M. WYCKOFF, E.A. PETERSON:
Chromatography on proteins. II. Fractionation of serum protein on
anion exchange cellulose
J. Amer. chem. Soc. 78: 756 (1956)
- 79 WALLER, M., J.C. PIEROE, D.M. HUME, J. MALLORY,
G.A. MILLINGTON:
Anti-horse globulin antibodies in human sera
Clin. exp. Immunol. 6: 645 (1970)
- 80 WEDGWOOD, R.J.P., C.A. JANEWAY:
Serum complement in children with "collagen diseases"
Pediatrics 11: 569 (1953)
- 81 WEEKE, B., E. WEEKE, G. BENDIXEN:
The variation in twenty-one serum proteins before and after renal
transplantation
I. General pattern
Acta med. scand. 189: 113 (1971)
- 82 WEEKE, B., E. WEEKE, G. BENDIXEN:
The variation in twenty-one serum proteins before and after renal
transplantation
II. Changes during acute rejection
Acta med. scand. 189: 119 (1971)

- 83 WEICHSELBAUM, T.E.:
An accurate and rapid method for the determination of protein in small amounts of blood serum and plasma
Am. J. Clin. Path. 10: 40 (1946)
- 84 WERNER, M., G. COHNEN:
Changes in serum proteins in the immediate postoperative period
Clin. Sci. 36: 173 (1969)
- 85 WEST, C.D., A.J. McADAMIS, J. McCONVILLE, N.C. DANIS, N.H. HOLLAND:
Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis; clinical and pathological characteristics
J. Pediat. 67: 636 (1960)
- 86 WEST, C.D., J.D. NORTHWAY, N.C. DAVIS:
Serum levels of beta globulin, a complement component, in the nephritides, lipoid nephrosis and other conditions
J. Clin. Invest. 43: 1507 (1964)
- 87 W.H.O.-MEMORANDUM:
Immunoglobulin E. A new class of human immunoglobulin
J. Immunol. 100: 1145 (1968)
- 88 WILSON, W.E.C., C.H. KIRKPATRICK, D.T. TALMAGE:
Immunologic studies in human organ transplantation.
III. The relationship of delayed cutaneous hypersensitivity to the onset of attempted kidney allograft rejection
J. clin. Invest. 43: 1881 (1964)
- 89 WILSON, W.E.C., C.H. KIRKPATRICK, D.W. TALMAGE:
Suppression of immunologic responsiveness in uremia
Ann. intern. Med. 62: 1 (1965)
- 90 ZÜHLKE, V., S.D. DEODHAR, S. NAKAMOTO, W.J. KOLFF:
Serum immunoglobulin levels following human renal allotransplantation: A preliminary report
Transplantation 5: 135 (1967)

Die vorliegende Arbeit wurde an der I. Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. Schwegk) durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. H. Schwegk und Herrn Oberarzt Priv. Doz. Dr. H. H. Edel darf ich für die freundliche Überlassung des Themas, des Institutsmaterials, der Benutzung der Institutseinrichtungen und die Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit meinen ergebensten Dank aussprechen.

Ganz besonderen Dank spreche ich Herrn Priv. Doz. Dr. A. Fateh-Moghadam für die Hilfe und vielseitige Anregung bei der Durchführung und Abfassung dieser Arbeit aus. Herrn Dr. Lamerz möchte ich für die Unterstützung bei den statistischen Berechnungen danken.

Lebenslauf

Am 1. 1. 1945 wurde ich als Sohn des Leitenden Regierungsmedizinaldirektors Dr. med. Hans Dietrich Schneemilch und seiner Ehefrau Renate, geb. Heinholt, in Hirschberg im Riesengebirge geboren.

Nach der Vertreibung aus Schlesien nahmen wir Wohnsitz in München. Hier wurde ich im September 1951 in die Volksschule eingeschult. Im September 1955 wurde ich in das Albert-Einstein-Gymnasium in München aufgenommen, wo ich am 19. 7. 1966 die Reifeprüfung bestand.

Im Wintersemester 1966/67 immatrikulierte ich mich für das Fach Allgemeine Naturwissenschaften an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und im Sommersemester 1967 unter Anrechnung des naturwissenschaftlichen Semesters für das Medizinstudium. Am 25. 10. 1967 legte ich hier mein Vorphysikum und am 1. 4. 1969 mein Physikum ab.

Im 2. klinischen Semester war ich als Co-Assistent in der Anatomie unter Herrn Prof. Dr. Frick tätig. Zwischen den klinischen Semestern famulierte ich am Krankenhaus Bruchsal, an der I. Med.-Univ.-Klinik der Universität München und an der Schloßbergklinik in Oberstaufen i. Allgäu.

Am 13. 6. 1972 habe ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München die ärztliche Prüfung mit der Note 'Sehr gut' bestanden. Zur Zeit bin ich Medizinalassistent an der Chirurgischen Privatklinik Dr. Rinecker in München.

